

# AS DOENÇAS CÁRDIO-VASCULARES POR AUTOAGRESSÃO

ALVARO BARCELLOS FERREIRA \*

As doenças por autoagressão constituem um dos capítulos mais fascinantes da medicina atual. É a moda — em que todos pensam, em que todos trabalham, em que todos pesquisam.

Com muito, muito mesmo de mistério e de obscuridade, as doenças por autoagressão têm o fascínio do desconhecido, a sedução do incognoscível.

Sua existência — que é hoje aceita no mundo inteiro — repousa, ainda, em muito de especulação, de hipóteses, de teoria e de dedução. Poucos, verdadeiramente, são os fatos — certos, seguros, indiscutíveis — alicerçados na experimentação e na contraprova.

De qualquer forma, a “Imunopatologia” que, no começo era apenas uma brilhante promessa, é, no momento atual, uma realidade tangível. Explica e interpreta reações e processos patológicos, até então incompreensíveis, abrindo perspectivas novas para a prática da Medicina.

Dia a dia se alarga o campo das doenças por “autoagressão” ou “autoimunidade”.

Sem cair em exageros — tão comuns em instantes de entusiasmo — não devemos esquecer que, se existem doenças por autoanticorpos, existem também doenças com, simplesmente, autoanticorpos.

O conceito de “doenças autoimunes” repousa na noção da existência de “autoanticorpos”, isto é, de anticorpos que reagem, especificamente, com uma substância — antígeno — proveniente do próprio organismo, onde é elaborado.

Tal conceito de autoimunização implica na existência de uma reação imunológica entre um antígeno e um anticorpo de um mesmo organismo.

O fenômeno de autoagressão é, em síntese, um estado de reatividade anormal do organismo. Este estado de reatividade anormal, contrariando as normas gerais de defesa, passa a agredir seu próprio organismo, ocasionando as mais diversas lesões.

Na sua intimidade, o fenômeno de autoagressão se reduz à possibilidade de certos constituintes orgânicos — espontaneamente ou por influências externas — se tornarem autoantigênicos e determinarem, portanto, a formação de autoanticorpos.

Tais autoanticorpos são de duas classes ou tipos:

a) os anticorpos complementares, específicos do autoantígeno;

b) os anticorpos proibidos, elaborados por células imunologicamente competentes, que sofrem mutações, sensibilizadas ao autoantígeno por uma propriedade intracelular, chamado por Voisin “propriedade anticorpo intracelular”.

Durante muito tempo se admitiu — de acordo com os dogmas de Ehrlich — que para uma substância ser antigênica, era preciso que ela fôsse estranha a esse organismo. Hoje, porém, se sabe e se aceita — vencidos os preconceitos de “horror autotóxico” de Ehrlich — que certas substâncias podem ser “autoantigênicas” e acarretar, por isso, reações imunitárias de parte do próprio organismo a que pertencem.

Está estabelecido — clássica e universalmente — que, para uma substância ser antigênica, é necessário:

\* Professor Catedrático de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — Riachuelo, 823 — Porto Alegre — Rio Grande do Sul — Brasil.

1.º — que ela penetre no organismo na vida embrionária, isto é, que ela seja “estranha” a êsse organismo;

2.º — que sua penetração se faça em quantidades pequenas;

3.º — que essa penetração se faça intermitentemente.

O reconhecimento do que é “seu”, do que lhe é “próprio”, o organismo o faz durante a vida embrionária — noção que ninguém discute e todos aceitam.

É verdade que experiências de Billingham, Brent e Medawar mostraram que a injeção de substâncias estranhas (células de medula óssea, de baço e de gânglios linfáticos) em camundongos de apenas um dia de vida extrauterina eram admitidas e faziam com que fôsem aceitos transplantes dos doadores, que são, sem dúvida, rejeitados pelos camundongos não tratados.

O organismo é cioso de sua pureza e de sua virgindade. Não admite nem tolera a penetração de elementos estranhos e que lhe não são próprios. Ele os rejeita, os elimina e não os incorpora.

E isso se faz pelos anticorpos.

Todavia — e é o que se vislumbra, o que se estuda e o que, agora, se afirma e se torna evidente — em certas, determinadas e especiais condições e circunstâncias os anticorpos dirigem-se, não mais para as substâncias estranhas, mas para si mesmo, em rebelião contra o próprio indivíduo. Torna-se, assim, um autoanticorpo, um autoagressor.

Daí a afirmação de que a essência da doença por autoimunidade radica muito provavelmente na falência parcial da capacidade do organismo de diferenciar o que lhe é “próprio” e o que lhe é “estranho” (Mackay & Burnet, 1965).

“Cada ser humano tem uma individualidade imunológica — a sua própria — que o diferencia de qualquer outro indivíduo (Burnet). Só fazem exceção a esta regra os gêmeos homozigotos, que são idênticos em suas características imunológicas, como também o são em outras qualidades herdadas.

Vamos recordar, rapidamente, o que há de mais importante sobre **antígenos** e **anticorpos**. Só, assim, é que poderemos bem compreender a formação dos **autoanticorpos** e a existência das “doenças por autoagressão”.

## Antígenos

Considera-se como **antígeno**, a substância capaz de estimular a formação de anticorpos e de, com eles, reagir especificamente.

São as proteínas estranhas, de grandes moléculas, as substâncias de maior poder antigênico. Mas, também os polissacarídeos, os lipídios e substâncias químicas simples possuem essa capacidade antigênica.

Segundo Cushing e Campbell, existem três classes de antígenos:

a) os antígenos completos ou funcionais, que provocam, por si, sem qualquer adjuvante, a formação de anticorpos;

b) os haptenos complexos ou polivalentes que são antígenos incompletos e que só determinam a produção de anticorpos quando combinados com um suporte — quase sempre uma proteína;

c) os haptenos simples ou inibidores são também antígenos incompletos, que exigem, igualmente, um suporte proteico para estimular a formação de anticorpos. Têm eles a capacidade de, combinados a uma proteína carreadora, conferirem especificidade nova a esta. Para dar um exemplo fácil e compreensível, citemos os antisoros contra estromas de hemácias, diazotados com ácido arsenílico. Pois bem, tais antisoros darão reações de precipitação com qualquer proteína que contenha grupos de ácido arsenílico. É justo esta capacidade, que faz com que os haptenos simples sejam considerados pelos autores em geral, como sendo a base da especificidade imunológica e os pontos de contacto (combining sites) envolvidos nas combinações das moléculas e do anticorpo.

## Propriedades dos antígenos:

### 1.º — Poder antigênico:

O poder antigênico de uma substância decorre, principalmente, do seu peso molecular, da sua solubilidade e da sua digestibilidade.

O peso molecular dos antígenos completos é, geralmente, acima de 10.000.

Embora alguns autores admitam uma certa proporcionalidade entre o peso molecular e a capacidade de formar anticorpos, tal, na verdade, não é sempre exato. A ovoalbumina e a sêroalbumina (peso molecular de 40.000 e 75.000 respectivamente) são muito mais antigenicos que a gelatina e as nucleoproteínas de peso molecular muitíssimo mais alto (100.000 e 1.000.000, respectivamente).

As sulfas e a penicilina comportam-se como haptenos simples. Como elas têm baixo peso molecular, conjugam-se com proteínas do hospedeiro, elevando seu peso e, só então, induzindo a formação de anticorpos.

A relativa insolubilidade de uma substância parece ser muito melhor condição de poder antigênico que a solubilidade.

E, por fim, a degradação da substância antigênica no organismo é, sem dúvida, aumentativa do poder de formar anticorpos e, até mesmo, em certos casos, indispensável.

### 2.º — Natureza química:

Tanto as proteínas, como os polissacarídeos, os lipídios e as substâncias químicas simples, podem funcionar e, realmente, funcionam como antígenos.

Um destaque especial merecem as proteínas, porque, com muito poucas exceções, todas elas funcionam como antígenos completos. O poder antigênico das proteínas é, naturalmente, variável de uma a outra.

Os polissacarídeos são, em sua maioria, haptenos. Alguns, é verdade, são antígenos completos.

Os lipídios pertencem também ao grupo dos haptenos. Os mais apontados como antígenos são os fosfolipídios (lecitina e cefalina), os esteróis (colesterol

e ergosterol) e os hormônios sexuais, combinados a uma proteína estranha.

Igualmente haptenos são as substâncias simples. Só que aqui o que é de fundamental importância — a combinação se faz com as proteínas dos tecidos, formando o composto antigênico.

### 3.º — Natureza heteróloga:

O reconhecimento do que é “seu” durante a vida embrionária faz com que a quase totalidade dos antígenos seja de substâncias “estranhas”.

Mas alguns componentes próprios, como a tiroglobulina e a proteína do cristalino, podem funcionar como antígenos no próprio organismo. Eles têm essa capacidade por não terem sido reconhecidos no período embrionário.

Voisin distingue três categorias de autoantígenos:

- a) os autoantígenos naturais;
- b) os autoantígenos induzidos ou adquiridos;
- c) os pseudo-autoantígenos.

### 4.º — Especificidade antigênica:

De acordo com Raffel e segundo seu grau de especificidade, temos quatro tipos de antígenos:

- a) heteroantígenos;
- b) antígenos espécie-específicos;
- c) isoantígenos;
- d) antígenos organo-específicos.

### 5.º — Valência dos antígenos:

A valência dos antígenos, segundo Cushing e Campbell, é avaliada pelo número máximo de moléculas de anticorpo capazes de nele se fixarem.

Os antígenos são polivalentes, constituídos por um mosaico de determinantes.

Dos determinantes antígenos, só têm capacidade antigênica os que não são representados no indivíduo.

## Anticorpos

Os anticorpos circulantes são, sem dúvida, identificados com as gamaglo-

bulinas. Sua função específica é a de se combinar eletiva e especificamente com os antígenos homólogos.

Burnet afirma que esta classe de anticorpos não é, seguramente, o único tipo de resposta imunológica. Nem é, talvez, segundo o mesmo autor, a mais importante e, nas afecções autoimunitárias, parece ser, apenas, um epifenômeno.

De qualquer forma, o que hoje se admite como ponto pacífico, é a identidade dos anticorpos circulantes com as gamaglobulinas. As gamaglobulinas normais e os anticorpos circulantes provêm, é claro, das células plasmáticas (plasmócitos).

Ao lado dos anticorpos circulantes, temos que considerar os anticorpos celulares ou sésseis, responsáveis pelas hipersensibilidade tardia (resposta tuberculínica). Tais anticorpos celulares nada têm a ver com as gamaglobulinas circulantes.

Esta é uma primeira divisão dos anticorpos:

- a) circulantes;
- b) celulares ou sésseis.

Agora, de acordo com suas reações entre espécies diferentes ou iguais, entre indivíduos da mesma raça ou no mesmo indivíduo, podemos dividi-los em:

- a) anticorpos heterólogos;
- b) anticorpos homólogos;
- c) anticorpos isólogos;
- d) anticorpos autólogos ou auto-anticorpos.

Ainda, referente aos sítios ou zonas reacionais, podem os anticorpos ser classificados em:

- a) anticorpos completos ou bivalentes;
- b) anticorpos incompletos ou monovalentes.

É claro que os anticorpos bivalentes têm maior capacidade funcional, formando sistemas com os antígenos. Por isso mesmo, são chamados "completos".

Os anticorpos incompletos não têm a capacidade de formar agregados pois

têm uma só valência. São considerados como anticorpos **bloqueadores**.

E, finalmente, conforme a temperatura em que melhor atuam, dividem-se os anticorpos em:

- a) anticorpos frios (temperatura fria);
- b) anticorpos quentes (temperatura corporal).

### Produção dos anticorpos

São os órgãos linfóides, no consenso unânime dos autores, os locais produtores dos anticorpos. Preferencialmente, se destacam os gânglios linfáticos e o baço. Como os linfócitos transitam por todo o organismo, é evidente que a produção de anticorpos pode-se dar localmente, fora do baço e dos gânglios linfáticos.

Quanto às células produtoras de anticorpos, houve e há ainda muita discussão e discordância. No momento atual, entretanto, só os linfócitos e os plasmócitos disputam a preferência.

Os macrófagos, segundo Burnet, não produzem anticorpos, mas interferem no mecanismo de produção, por sua capacidade de solubilizar vários antígenos fagocitados e, depois, de regular sua saída gradativa para a torrente circulatória.

Da revisão da literatura, pode-se concluir que cabe aos plasmócitos, sem dúvida, a produção dos anticorpos circulantes. Os plasmócitos são a sede de ativa síntese protéica e são os encarregados da anticorpopogênese circulante.

A produção dos anticorpos circulantes é privativa dos plasmócitos. Aos linfócitos reserva-se a possibilidade de formação de anticorpos celulares ou sésseis, mediadores da imunidade do tipo tardio e de transplante. Os linfócitos são incapazes — como linfócitos — de produzirem anticorpos humorais (Nossal). Mas, têm eles a capacidade de evoluírem — por algum mecanismo íntimo e sob a influência de estímulos adequados — para células mais competentes da linhagem plasmocitária, tornando-se, então, aptos à produção de anticorpos circulantes. Aceita-se a possibilidade da evolução dos linfócitos para plasmócitos.

Estudos recentes (Nossal & Lederberg) mostram que a anticorpopogênese

circulante, além de privativa dos plasmócitos, é nêles **eletiva**. Com isto se quer dizer que determinado grupo de plasmócitos é predestinado à formação de um anticorpo exclusivo.

O papel dos eosinófilos não está claro e é, mesmo, praticamente desconhecido. Segundo Speirs são os eosinófilos os encarregados da construção de matrizes imunológicas, que seriam, posteriormente, fagocitados pelos macrófagos que, então, se transformariam em plasmócitos.

### Formação dos anticorpos

A formação dos anticorpos ainda é assunto de viva controvérsia. Não se conseguiu, até hoje, explicar, satisfatoriamente, numerosos fenômenos imunológicos. Por isso mesmo, as várias teorias que tentam dizer e esclarecer como e porque se formam os anticorpos não satisfazem inteiramente.

Em dois grandes grupos se reúnem as teorias anticorpogênicas:

- a) teorias "instrutivas";
- b) teorias "seletivas".

Cada um desses grandes grupos tem subgrupos vários, que fundamentados nos grandes princípios gerais — instrutivo e seletivo — divergem em preceitos e regras secundárias.

Assim, é que o grupo das teorias "instrutivas" apresenta como subgrupos:

- a) teoria da "modelagem direta";
- b) teoria da "modelagem indireta".

Por sua vez o grupo "seletivo" considera:

- a) teoria da "seleção natural ou catalizadora de Jerne";
- b) teoria da "seleção celular clonal de Burnet";
- c) teoria da "seleção subcelular de Szilard".

### Teorias instrutivas de modelagem direta

O antígeno é aqui o elemento fundamental, direto, indispensável. Imprimiria êle sua peculiar configuração molecular sobre certas células especializadas na

produção de globulinas. Moldaria, assim, essas células, com formas específicas e complementares às suas. Passariam, então, essas células a serem instruídas e vigorizadas para produzirem moléculas globulínicas anticorpos que seriam o modelo complementar de cada antígeno em particular. O antígeno seria a **matriz**, a imprimir suas características nas moléculas de globulina, e que levaria ao **negativo** de sua imagem.

O antígeno, não só determinaria o modelo do anticorpo, como estimularia as células produtoras dos anticorpos, incitando-as a proliferarem. Em consequência dessa ação estimuladora, as células produtoras liberariam quantidades, cada vez maiores, de anticorpos.

Cada antígeno daria lugar à elaboração de um anticorpo, segundo seu modelo particular — mediante "**um processo instrutivo**" (Ledeeberg).

Pauling (1940) é, recentemente, o grande defensor da modelagem direta. Não se pode, porém, esquecer os nomes de Alexander, de Mudd e de Haurowitz, que foram os primeiros a enunciar o conceito de tal anticorpogênese.

De acôrdo com Pauling, o antígeno persiste, indefinidamente, no seio das células produtoras de anticorpos. Aí, êle serve, diretamente, como molde, para síntese da molécula do anticorpo. E êste, finalmente, ao formar-se como complemento daquele, tem a capacidade de combinar-se com o antígeno circulante e de neutralizá-lo.

A modelagem, isto é, a determinação da especificidade — segundo Pauling — se dá no momento da síntese proteica. Já, para Haurowitz, o fenômeno ocorre mais tardiamente.

O antígeno, liberado da molécula de globulina — após ter cumprido sua missão — encaminha-se para outra célula, onde o mesmo fenômenos de modelagem se repete.

As grandes objeções a essas teorias de "modelagem direta", residem nas diferenças existentes entre as respostas imunitárias primárias e secundárias. A potencialização, que se observa nas respostas secundárias, dificilmente se explica com tal teoria.

E, mais ainda, os fenômenos do tipo da tolerância imunológica ou o modo,

e porque, do organismo distinguir o que lhe é "próprio" do que lhe é "estranho", não encontram explicação, se aceitamos que as células produtoras de anticorpos são simples fontes de produção proteica, inteiramente despidas de "memória".

### **Teorias instrutivas de modelagem indireta**

1.º — Burnet e Fenner, para contornar as objeções, acima enumeradas à "modelagem direta", criaram o conceito "indireto da modelagem".

O antígeno é capaz de induzir uma mudança, ao mesmo tempo específica e hereditária, no mecanismo celular, responsável pela síntese dos anticorpos.

Com tal concepção, o material genético das células produtoras de anticorpos é capaz de ser modificado pelos grupos determinantes das moléculas dos antígenos. E — o que é muito mais importante — essa mudança uma vez concretizada, se incorpora ao mecanismo genético das células e se transmite às sucessivas gerações celulares.

Assim, o conceito de sobrevivência indefinida do antígeno, no interior da célula, deixa de existir e de ser necessária.

A modificação, processada nas células produtoras dos anticorpos pelo antígeno, ocorreria num "enzima", encarregado da síntese das globulinas.

Produzir-se-ia, então, uma proteína, que normalmente não se encontra nas células. E, tal proteinase, é que guardaria a configuração específica do antígeno, transmitindo-a às células descendentes.

Então, se explica as diferenças entre as respostas primárias e secundárias.

O reconhecimento dos componentes próprios torna-se possível pela existência nos mesmos de "marcas próprias", que são reconhecíveis por uma "unidade de reconhecimento", situada em algum ponto da linha de produção dos anticorpos.

2.º — Schuweet e Owen tem uma teoria de "modelagem indireta" muito semelhante e de Burnet e Fenner.

Para eles a "memorização imunológica" decorre e depende de impressões nucleares, única possibilidade de transmissão genética.

O antígeno, em seu primeiro contato com as células produtoras de anticorpo, penetra em seus núcleos e aí se combina com o ácido desoxiribo-nucleico (DRN) no local de gene ligado à síntese proteica. Tal combinação traz modificações ao DRN, que seriam transmitidas às células descendentes.

O ácido desoxiribonucleico, em seguida, produziria pequenas quantidades de matrizes de ácido ribonucleico, em associação com proteínas especificamente relacionadas aos antígenos. É a resposta primária.

Uma segunda indução antigênica apanha e encontra as células assim modificadas e condicionadas, provocando a formação rápida e em larga escala, de anticorpos. É a resposta secundária.

As teorias de "modelagem direta e indireta" são chamadas de "instrutivas", porque nelas se admite que o antígeno "instrua" as células produtoras sobre a natureza dos anticorpos globulínicos que devem sintetizar. Os pontos de reação — cadeias laterais — das moléculas dos anticorpos são modelados em consonância com o antígeno.

### **Teorias seletivas**

#### **1 — Teoria de seleção natural ou catalizadora de Jerne**

Jerne, em 1955, lançou um conceito inteiramente novo sobre a produção dos anticorpos. Para ele, o papel do antígeno era secundário. A produção dos anticorpos não era o resultado direto da entrada do antígeno no interior das células.

O antígeno deixou de ser "matriz", para se tornar em "transportador seletivo de anticorpos, espontaneamente circulantes, a um sistema encarregado de reproduzi-los".

Na circulação existe, para Jerne, uma ampla variedade de moléculas de anticorpos "préadaptados" para unir-se ao antígeno.

Encontra-se, na circulação, um número suficiente de cada tipo de anticorpo, já préformado, antes da aparição de qualquer estímulo antigênico.

Desde o nascimento, está o organismo dotado de anticorpos contra todos os determinantes antigênicos, com que, po-

tencialmente, possa entrar em contato, ao longo de sua vida — exceto os decorrentes dos constituintes próprios do indivíduo.

É, no decurso da vida embrionária, que se dão essas modificações casuais, não predestinadas, na síntese das gamaglobulinas plasmáticas (talvez por influência ativa do timo). Depois, com o início da vida extrauterina, tais modificações vão decrescendo rapidamente e tendendo à estabilização. Os anticorpos naturais — ocorrência lógica e natural nessa síntese desordenada — são eliminados no período embrionário, por conjugação com os antígenos homólogos. A supressão dos autoanticorpos garante, para o futuro, a ausência de respostas imunológicas com os constituintes próprios do organismo.

Em síntese, a teoria de Jerne assim se condensa e se desdobra esquematicamente (Burnet):

"a) as gamaglobulinas do plasma normal constituem uma população, portadora de todos os pontos de reação necessários, para unir-se com todos os determinantes antigênicos possíveis;

b) a função do antígeno é a de transporte seletivo do anticorpo — já que estava, espontaneamente, em circulação — levando-o até um sistema celular capaz de reproduzi-lo;

c) uma vez o anticorpo, levado e captado pelas células do sistema produtor de anticorpos, se elaboram réplicas — verdadeiras cópias — deste anticorpo natural;

d) o processo se potencializa progressivamente, graças aos contatos ulteriores com o mesmo antígeno, o que determina respostas sucessivas, cada vez mais intensas."

O antígeno persistiria em sua função transportadora até ser definitivamente eliminado.

A teoria de Jerne explica a existência dos anticorpos naturais — processo que já ocorria desde o nascimento (porém em um nível funcional reduzido) — e depois a sua "catalização ou facilitação e reforço. Por outro lado, ela nos dá a possibilidade do organismo — muito elegantemente de resto — diferenciar o que é "seu" do que lhe é "estranho".

Duas são as grandes objeções à seleção de Jerne:

a) a existência de uma enorme variedade de determinantes — biológicos ou não — e, portanto, na sua possível pré representação no espectro das gamaglobulinas (Talmage calculou, entretanto, que bastam 5.000 tipos diferentes de anticorpos globulínicos para abastecer e assegurar a especificidade imunológica);

b) o anticorpo transportado pelo antígenos até as células mesenquimais não guarda mais suas características iniciais — é um anticorpo desnatural — pois a união antígeno-anticorpo produz modificações estruturais em ambos os fatores. Assim sendo, a célula mesenquimal produtora dos anticorpos reproduz, não uma cópia fiel do anticorpo primitivo, mas a de um anticorpo modificado.

## 2 — Teoria da seleção clonal de Burnett

É, sem dúvida, a teoria da moda atual.

Para contornar as objeções feitas à teoria de Jerne, Burnett, em 1957, substituiu a seleção natural pela "seleção clonal" e, em vez da população de anticorpos naturais considerou uma população de "clonas de células". Cada um desses grupos celulares é responsável pela síntese de um anticorpo globulínico, geneticamente determinado.

O processo de produção de anticorpos se fundamenta, essencialmente, em determinações genéticas.

Para Burnett, "a capacidade de produzir um dado anticorpo é uma qualidade, geneticamente determinada, de certos grupos de células mesenquimais, sendo a função do antígeno estimular células desses grupos a proliferarem e a produzirem anticorpos".

Em vez dos anticorpos naturais de Jerne — peça inicial do nascimento dos estados imunológicos, que leva consigo as configurações complementares aos possíveis antígenos — são, para Burnett, as próprias células mesenquimatosas, imunologicamente competentes, que carregam consigo as necessárias configurações, grupos ou sítios reacionais.

e porque, do organismo distinguir o que lhe é "próprio" do que lhe é "estranho", não encontram explicação, se aceitamos que as células produtoras de anticorpos são simples fontes de produção proteica, inteiramente despidas de "memória".

### **Teorias instrutivas de modelagem indireta**

1.º — Burnet e Fenner, para contornar as objeções, acima enumeradas à "modelagem direta", criaram o conceito "indireto da modelagem".

O antígeno é capaz de induzir uma mudança, ao mesmo tempo específica e hereditária, no mecanismo celular, responsável pela síntese dos anticorpos.

Com tal concepção, o material genético das células produtoras de anticorpos é capaz de ser modificado pelos grupos determinantes das moléculas dos antígenos. E — o que é muito mais importante — essa mudança uma vez concretizada, se incorpora ao mecanismo genético das células e se transmite às sucessivas gerações celulares.

Assim, o conceito de sobrevivência indefinida do antígeno, no interior da célula, deixa de existir e de ser necessária.

A modificação, processada nas células produtoras dos anticorpos pelo antígeno, ocorreria num "enzima", encarregado da síntese das globulinas.

Produzir-se-ia, então, uma proteína, que normalmente não se encontra nas células. E, tal proteinase, é que guardaria a configuração específica do antígeno, transmitindo-a às células descendentes.

Então, se explica as diferenças entre as respostas primárias e secundárias.

O reconhecimento dos componentes próprios torna-se possível pela existência nos mesmos de "marcas próprias", que são reconhecíveis por uma "unidade de reconhecimento", situada em algum ponto da linha de produção dos anticorpos.

2.º — Schuweet e Owen tem uma teoria de "modelagem indireta" muito semelhante e de Burnet e Fenner.

Para eles a "memorização imunológica" decorre e depende de impressões nucleares, única possibilidade de transmissão genética.

O antígeno, em seu primeiro contato com as células produtoras de anticorpo, penetra em seus núcleos e aí se combina com o ácido desoxiribo-nucleico (DRN) no local de gene ligado à síntese proteica. Tal combinação traz modificações ao DRN, que seriam transmitidas às células descendentes.

O ácido desoxiribonucleico, em seguida, produziria pequenas quantidades de matrizes de ácido ribonucleico, em associação com proteínas especificamente relacionadas aos antígenos. É a resposta primária.

Uma segunda indução antigênica apanha e encontra as células assim modificadas e condicionadas, provocando a formação rápida e em larga escala, de anticorpos. É a resposta secundária.

As teorias de "modelagem direta e indireta" são chamadas de "instrutivas", porque nelas se admite que o antígeno "instrua" as células produtoras sobre a natureza dos anticorpos globulínicos que devem sintetizar. Os pontos de reação — cadeias laterais — das moléculas dos anticorpos são modelados em consonância com o antígeno.

### **Teorias seletivas**

#### **1 — Teoria de seleção natural ou catalizadora de Jerne**

Jerne, em 1955, lançou um conceito inteiramente novo sobre a produção dos anticorpos. Para ele, o papel do antígeno era secundário. A produção dos anticorpos não era o resultado direto da entrada do antígeno no interior das células.

O antígeno deixou de ser "matriz", para se tornar em "transportador seletivo de anticorpos, espontaneamente circulantes, a um sistema encarregado de reproduzi-los".

Na circulação existe, para Jerne, uma ampla variedade de moléculas de anticorpos "préadaptados" para unir-se ao antígeno.

Encontra-se, na circulação, um número suficiente de cada tipo de anticorpo, já préformado, antes da aparição de qualquer estímulo antigênico.

Desde o nascimento, está o organismo dotado de anticorpos contra todos os determinantes antigênicos, com que, po-



tencialmente, possa entrar em contato, ao longo de sua vida — exceto os decorrentes dos constituintes próprios do indivíduo.

É, no decurso da vida embrionária, que se dão essas modificações casuais, não predestinadas, na síntese das gamaglobulinas plasmáticas (talvez por influência ativa do timo). Depois, com o início da vida extrauterina, tais modificações vão decrescendo rapidamente e tendendo à estabilização. Os anticorpos naturais — ocorrência lógica e natural nessa síntese desordenada — são eliminados no período embrionário, por conjugação com os antígenos homólogos. A supressão dos autoanticorpos garante, para o futuro, a ausência de respostas imunológicas com os constituintes próprios do organismo.

Em síntese, a teoria de Jerne assim se condensa e se desdobra esquematicamente (Burnet):

“a) as gamaglobulinas do plasma normal constituem uma população, portadora de todos os pontos de reação necessários, para unir-se com todos os determinantes antigênicos possíveis;

b) a função do antígeno é a de transporte seletivo do anticorpo — já que estava, espontaneamente, em circulação — levando-o até um sistema celular capaz de reproduzi-lo;

c) uma vez o anticorpo, levado e captado pelas células do sistema produtor de anticorpos, se elaboram réplicas — verdadeiras cópias — deste anticorpo natural;

d) o processo se potencializa progressivamente, graças aos contatos ulteriores com o mesmo antígeno, o que determina respostas sucessivas, cada vez mais intensas.”

O antígeno persistiria em sua função transportadora até ser definitivamente eliminado.

A teoria de Jerne explica a existência dos anticorpos naturais — processo que já ocorria desde o nascimento (porém em um nível funcional reduzido) — e depois a sua “catalização ou facilitação e reforço. Por outro lado, ela nos dá a possibilidade do organismo — muito elegantemente de resto — diferenciar o que é “seu” do que lhe é “estranho”.

Duas são as grandes objeções à seleção de Jerne:

a) a existência de uma enorme variedade de determinantes — biológicos ou não — e, portanto, na sua possível pré representação no espectro das gamaglobulinas (Talmage calculou, entretanto, que bastam 5.000 tipos diferentes de anticorpos globulínicos para abastecer e assegurar a especificidade imunológica);

b) o anticorpo transportado pelo antígeno até as células mesenquimais não guarda mais suas características iniciais — é um anticorpo desnatural — pois a união antígeno-anticorpo produz modificações estruturais em ambos os fatores. Assim sendo, a célula mesenquimal produtora dos anticorpos reproduz, não uma cópia fiel do anticorpo primitivo, mas a de um anticorpo modificado.

## 2 — Teoria da seleção clonal de Burnett

É, sem dúvida, a teoria da moda atual.

Para contornar as objeções feitas à teoria de Jerne, Burnett, em 1957, substituiu a seleção natural pela “seleção clonal” e, em vez da população de anticorpos naturais considerou uma população de “clonas de células”. Cada um desses grupos celulares é responsável pela síntese de um anticorpo globulínico, geneticamente determinado.

O processo de produção de anticorpos se fundamenta, essencialmente, em determinações genéticas.

Para Burnett, “a capacidade de produzir um dado anticorpo é uma qualidade, geneticamente determinada, de certos grupos de células mesenquimais, sendo a função do antígeno estimular células desses grupos a proliferarem e a produzirem anticorpos”.

Em vez dos anticorpos naturais de Jerne — peça inicial do nascimento dos estados imunológicos, que leva consigo as configurações complementares aos possíveis antígenos — são, para Burnett, as próprias células mesenquimatosas, imunologicamente competentes, que carregam consigo as necessárias configurações, grupos ou sítios reacionais.

Grupos de células mesenquimatosas, geneticamente determinadas, são encarregadas de forma específica da produção de tal ou qual anticorpo.

Qualquer determinante antigênico já se encontra representado no organismo, não pelas moléculas dos anticorpos, mas pelas "Clonas" de células capazes de elaborá-los.

Quando um antígeno penetra no organismo, entra em contato com uma célula da clona correspondente — provavelmente linfócito — e a estimular para que produza, diretamente ou através de seus descendentes, as globulinas características daquela células ou clona.

Burnet descreve três fases de importância para o desenvolvimento imunológico:

- 1 — a embrionária
- 2 — a do nascimento
- 3 — a pós-natal

No seguinte quadro de Burnet está esquematizado o fenômeno da maturação imunológica:

#### 1. — Fase embrionária:

- a) diferenciação;
- b) estabilização de características ou tipos;
- c) desenvolvimento de tolerância pela eliminação de grupos reatores.

#### 2. — Fase do nascimento:

Ponto crítico de Medawar

#### 3. — Fase pós-natal:

- a) maturação
- b) liberação de anticorpos e potencialidade de produção de anticorpos.

### DESENVOLVIMENTO

Dentro dessa esquematização é que se desenvolve a "diferenciação imunológica", a imunologia, enfim.

O período de vida embrionário é, sem dúvida, o estágio mais importante dessa diferenciação. Nêle se sucedem, ao acaso,

um elevado número de mutações e ocorre a seleção de grupos.

As células, imunologicamente competentes, não reagem da mesma maneira, em face do antígeno. Dependendo da concentração do antígeno e da idade do indivíduo, a reação celular oscila entre a destruição e a proliferação, com produção ativa de anticorpos.

No período embrionário, as células, na presença do antígeno, homólogo, são levadas à morte. Já as células adultas, em presença do mesmo antígeno homólogo, proliferam e evoluem até a linhagem plasmocitária, com produção efetiva de anticorpos.

Os "grupos proibidos" de Burnet, isto é, os grupos celulares com características reacionais para os componentes do próprio indivíduo, serão eliminados, criando-se o respeito aos componentes próprios e a tolerância imunológica.

Da análise de todos êsses fenômenos, chegou Burnet à conclusão de que existe um mecanismo homeostático que impede, normalmente, a proliferação dêsses grupos indesejáveis, levando-os ao desaparecimento. O mesmo mecanismo homeostático pode sofrer um "bloqueio", possibilitando o desenvolvimento dos "grupos proibidos" e o aparecimento das doenças por autoagressão.

#### 3 — Teorias de seleção de Lederberg e de Szilard

Lederberg por um lado e Szilard por outro, embora aceitando a seleção como o elemento fundamental, apresentam alterações no modo de encarar a eleição, em seu conjunto ou em parte.

a) Lederberg tomou a seleção clonal como ponto de partida para formular novas proposições — numeradas de A1 a A9 — relativas ao controle genético da síntese dos anticorpos.

Destacamos dentre suas proposições as de número A2, A3 e A4. Assim diz êle em sua proposição:

"A2 — A célula, que fabrica um determinado anticorpo, corresponde uma única sequência de nucleotídeos em um segmento de seu ácido desoxirribonucleico (DNR) cromossômico: seu gen para a síntese das globulinas".

"A3 — A diversidade de anticorpos nasce do elveado ritmo de mutação espontânea, que tem lugar ao longo de sua proliferação vital".

"A4 — Essa hipermutabilidade se deve à reestruturação fortuita da cadeia do DRN do gen globulínico, durante certos estadios da proliferação celular".

Lederberger, em consequência, admite e concede a possibilidade das células isoladas poderem ter:

- 1 — ou uma especificidade dupla de anticorpos, com uma única localização cromossômica;
- 2 — uma especificidade múltipla, em que intervêm os gens replegados dos cromossomos ou de partículas extracromossômicas, como os microsomas.

Conclue Lederberger que "se o processo seletivo se baseasse no ARN (ácido ribonucleico) dos microsomas em vez de o fazer — como o faz — no DRN (ácido desoxiribonucleico) dos cromossomos, os milhões de microsomas celulares permitiriam conceber até a mais inimaginável multiplicidade da informação formadora de anticorpos, dentro de uma única célula".

- b) **Szilar** também tem uma teoria de seleção sub-celular.

O grande conceito da teoria de Szilar é a suposição de que o antígeno adequado "captura" os mecanismos de síntese e os obriga a produzir, exclusivamente, o anticorpo que lhe corresponde. Desde esse instante, se eliminam, automaticamente, como entidades operantes, todas as outras milhares de alternativas potenciais.

Aceitando-se a "captura" como equivalente funcional da "nutrição", a teoria de Szilar é idêntica à "clonal" de Burnet.

Esquemas livro Burnet, págs. 45 e 46.

De tudo o que acabamos de passar em revista ressalta, sem a menor dúvida, a importância atual em medicina da "imunologia" e da "imunopatologia".

Qualquer teoria imunológica —

quando se estudam e se analisam as doenças por autoagressão — para ser válida e ser considerada, deve explicar o fato de "porque, desde o instante do nascimento, o organismo possui uma suficiente fonte de informações, que lhe permite reconhecer e distinguir um numeroso grupo de configurações antigênicas, as que lhe são "próprias" ou as que lhe são "estranhas" (Burnett).

Na verdade, hoje em dia, a tendência não é a de admitir o reconhecimento positivo do "próprio" mas a de aceitar o reconhecimento negativo do "estranho".

A agressão autoimunitária é considerada — de acordo com as teorias seletivas e, em particular, a da seleção clonal — como mediatizada tanto por mecanismos celulares como por mecanismos humorais.

Há diversos aspectos do problema autoimunitário, que merecem uma rápida revisão.

## 1 — Tolerância imunológica

A tolerância imuno específica consiste em um peculiar estado de não reatividade imunológica, de um determinado hospedeiro, frente a uma substância, que, em outras circunstâncias, atuaria como "antígeno" (Burnet e Mackay).

A expressão, mais completa e evidente do que assinalamos acima, é a tolerância perfeita frente a nossos próprios tecidos — que são aceitos e a intolerância manifesta em face dos tecidos de outros indivíduos, que são rechaçados e repelidos.

A quebra dessa tolerância — dessa diferenciação constante do "próprio" e do "alheio" — constitui a essência da doença por autoagressão.

As experiências de Madawar e colaboradores (a que já nos referimos) são particularmente instrutivas a esse respeito. Os animais aceitam enxertos de seus próprios tecidos (autoenxertos) ou de tecidos de indivíduos geneticamente idênticos (isoenxertos), mas repelem os enxertos dos demais animais da mesma espécie (homoenxertos).

A resposta imunitária, responsável pelo rechaço, depende muito mais das

células imunocompetentes que dos anticorpos circulantes.

A tolerância e a imunidade frente ao homoenxêrto, se caracterizam por serem **especificamente individuais e não específicas dos tecidos**.

Quando se produzem lesões celulares altera-se a propriedade da célula de decidir a imunidade ou a tolerância ao homoenxêrto.

Um fato muito interessante, comprovado experimentalmente, é o de que a indução à tolerância, por meio de células linfóides, leva os animais a definharem (falta de crescimento e desenvolvimento) e a morrer. Tal conjunto mórbido se chama "runt disease" ou "runt-ing sindrom" e se deve a um estranho fenômeno — o receptor embrionário tolera as células linfóides adultas introduzidas, mas estas não toleram os tecidos do receptor e **desencadeiam uma reação letal do enxêrto contra o hospedeiro**.

Não é só essa reação patogênica das células linfóides contra os antígenos do hospedeiro a única que se observa. Muitas outras — além do "runt disease" — foram assinalados.

Assim se conhece a "doença homóloga ou secundária", a "doença do híbrido F1 nos mamíferos" o "fenômenos de Simonsen nos frangos" e a "produção de pústulas na membrana coriolontóide no embrião de frango".

Num certo sentido, as doenças por autoagressão são consideradas como análogas a essas reações do enxêrto contra o hospedeiro. O enxêrto seria, então, como o desabrochar e o desenvolver de uma raça ou "clona proibida" de células linfóides, que adquiriram a capacidade de reagir com os tecidos do hospedeiro.

\*  
\* \*

A seleção clonal explica a tolerância imunológica de maneira **muito simples**. Qualquer célula linfóide, portadora de um modelo de anticorpo capaz de reagir com os próprios componentes, seria destruída durante a vida embrionária ou, pelo menos, seria tornada incapaz de proliferar.

No momento do nascimento, o organismo eliminara e estava livre de todas as clonas com possibilidade de reagir com seus componentes. Só ficavam os modelos de clonas suficientes para enfrentar os antígenos estranhos.

Entretanto, temos que aceitar — em face do fenômeno autoimunitário — que existem no organismo adulto, células de reação com os componentes próprios e de elaboração de anticorpos contrários. São as "clonas proibidas" de Burnett.

Essa possibilidade de reação contra o "próprio" levou Lederberg a sugerir a conservação da faculdade, entre as células produtoras de anticorpos, de mutações espontâneas — em ritmo elevado e durante toda a vida — que levariam, em certas circunstâncias, a produção de anticorpos frente aos determinantes antigênicos próprios.

A suposição da persistência dos antígenos próprios, para que se mantenha a tolerância, leva a admissão de um estado de equilíbrio que, como todo equilíbrio, pode se romper, pode passar a instável e quebrar a harmonia existente. Por consequência, tem que se considerar também a existência de um mecanismo regulador e defensivo, que mantenha a homeostase e evite o aparecimento das "clonas proibidas".

O mecanismo homeostático mantém o equilíbrio entre antígeno e anticorpo, para que se mantenha a tolerância imunológica e o estado de saúde. O mecanismo homeostático pode e deve, portanto, se desregular por duas ordens de influências ou pela alteração dos dois elementos que êle regula:

- a) influências ligadas ao antígeno;
- b) influências ligadas ao anticorpo.

Pode-se ainda considerar uma terceira possibilidade: a de influências mistas sobre antígenos e anticorpos, conjunta e simultaneamente.

a) A influência do antígeno foi comprovada por diversas experiências, que levaram ao que se conhece como "paralisia imunológica". Tal paralisia é atribuída por alguns à persistência do antígeno nas células produtoras de anticorpos, o que as torna funcionalmente incapazes.

Admitem outros que a paralisia imunológica, quando mediada por antígeno de ação lenta (como os polisacarídeos de pneumococos), é o resultado não da incapacidade funcional da célula, mas da neutralização contínua dos anticorpos pelo referido antígeno.

Uma conclusão que se impõe é a de que grandes quantidades de antígeno podem paralisar a produção de anticorpos de modo **permanente ou temporário**.

b) A influência ligada ao fator anticorpo é um dos grandes méritos das teorias seletivas, porque admite o aparecimento dos "anticorpos proibidos" **por alterações nos próprios anticorpos** ou por constantes mutações das células mesenquimais, que os produzem.

Normalmente, as "clonas proibidas" ou não existem ou se existentes, se eliminam. Elas — as clonas proibidas — só podem prosperar se as células mesenquimais forem capazes de escapar ao controle, por excesso de antígeno ou se tais células mesenquimais (linfóides e reticulares) puderem elaborar anticorpos proibidos.

Uma vez isso acontecido, dar-se-ia a perpetuação da anormalidade. A "clona proibida", uma vez bem estabelecida, continuaria sua ação perniciosa. Cerrar-se-ia, assim, um círculo vicioso: liberação de novos antígenos no órgão ou tecido de choque e estímulo de formação de novos anticorpos.

O mecanismo homeostático conta com sistemas acessórios de controle. As glândulas de secreção interna, sem dúvida, participam da regulação. Glândulas como a hipófise e as suprarrenais estão, certamente, ligadas ao equilíbrio imunológico. Um destaque especial tem de ser feito à cortex suprarrenal, cujo papel pode ser considerado como fundamental.

## 2 — Inacessibilidade imunológica

Existem no organismo certos constituintes, que, embora próprios, ficaram fora da circulação, à margem do estabelecimento da tolerância, no período embrionário da vida.

Esses constituintes fazem parte dos tecidos "imutáveis", que permanecem resguardados e que, por não estarem su-

jeitos a desgaste natural nem a realteração periódica, não tem porque travar relações com os fagocitos do mesênquima.

Ainda que "próprios" no sentido da individualidade, funcionam como "estranhos" imunologicamente.

As células produtoras de anticorpos não os identificam, porque nunca os encontram na fase de reconhecimento.

No estado de saúde, esses determinantes não tem, praticamente, contato com as células produtoras de anticorpos e, por isso, são chamados "antígenos inacessíveis".

Quando, por qualquer motivo os constituintes dos tecidos imutáveis — os antígenos inacessíveis — tomam contato com as competentes células imunológicas, dá-se o mesmo processo que se verifica frente a um antígeno estranho isto é, reações imunitárias, com produção ativa de anticorpos.

Esses anticorpos, assim formados, se dirigem para a fonte antigênica e desencadeiam uma reação em cadeia, em que se destroem células e se possibilita o aparecimento de novos antígenos idênticos. Ao mesmo tempo, há também uma possível liberação de outros componentes celulares, com igual capacidade antigênica.

O interessante, nesses casos, é que os constituintes guardam suas características imunológicas. Não há, por consequência, necessidade de modificações nos determinantes antigênicos, como também não são necessárias mutações especiais nas células mesenquimais, com nascimento de "grupos proibidos" para que se estabeleça a imunidade.

As reações imunitárias são tanto do tipo imediato quanto do tardio e há mesmo reações conjuntas, com o aparecimento de anticorpos circulantes e séssels.

A essa categoria de "inacessíveis", pertencem a tireoglobulina e os constituintes microsômicos da tiróide. Também no sistema nervoso central e periférico, no cristalino, na úvea, nas suprarrenais e nos testículos se encontram esses "antígenos inacessíveis" (líquido do cristalino e fração mitocondrial dos espermatozóides, por exemplo).

Como expressão clínica desses fatos, temos a tiróidite de Hashimoto, a oftalmia simpática, certas formas de esterilidade masculina, etc.

### 3 — Haptenos extrínsecos

Certos constituintes orgânicos podem desempenhar a função de haptenos, isto é, de antígenos incompletos. Por copulação com proteínas autólogas modificadas, eles se completam e provocam a liberação de anticorpos, com os quais reagem.

Por outro lado, também haptenos extrínsecos — microbianos ou não — podem também se completar por conjugação com uma proteína autóloga e determinar igualmente, reações imunitárias.

Produzem-se, então, doenças que, embora não sejam verdadeiramente autoimunes, tem, sem dúvida, uma base imunológica.

Como exemplo específico de tal eventualidade — doença por hapteno extrínseco — temos a “púrpura trombocitopênica” provocada pelo “Sedormid” (alil-isopropil-acetilureia), muito bem descrita por Ackroyd.

O “Sedormid” entra em união frouxa com um componente proteico das plaquetas das células ou do endotélio vascular e se transforma em determinante antigênico.

Os anticorpos formados são anti-Sedormid e não antiplaquetários. As proteínas das plaquetas não se modificam nem se alteram, mas, simplesmente, atuam como transportadoras.

Para explicar esses fatos, dentro da seleção clonal, Burnet sustenta que, no indivíduo predisposto a apresentar a “púrpura pelo Sedormid”, existe um receptor anti-Sedormid entre a população de células linfóides.

### 4 — Agamaglobulinemia

Aceitando-se, como certa, a existência de um conjunto de tecidos produtores de anticorpos, constituindo um sistema independente, tem-se que aceitar também a existência de um estado de aplasia funcional — parcial ao total — desse sistema. Tal aplasia leva à redução ou à anulação da função de síntese e da secreção de anticorpos globulínicos.

Faltam gamaglobulinas no soro e, por isso, se chama esse estado de coisas “agamaglobulinemia”.

Ou é uma anomalia genética, ligada

ao sexo e incidindo em crianças do sexo masculino, ou se apresenta a agamaglobulinemia como uma doença da idade adulta.

A característica clínica essencial é a enorme susceptibilidade às infecções bacterianas.

A falta de capacidade, nesses indivíduos, de produzir células plasmáticas, aptas a formar anticorpos, faz com que as suas respostas imunitárias sejam, somente, as do tipo retardado.

Os enxertos são rejeitados, mas também lentamente.

E — o que é, particularmente, interessante — os agamaglobulinêmicos são muito predispostos às “doenças por autoagressão”.

\*  
\* \*

Já vimos, no curso dessa exposição, muito coisa sobre os autoanticorpos. Vamos, agora, disciplinar os conhecimentos atuais sobre a origem e a natureza dos autoanticorpos.

1.º — Com o nascimento da imunologia, nasceu também o conceito e a noção — considerados indiscutíveis — de que não se podiam produzir e não se produziam, realmente, anticorpos contra os próprios constituintes do organismo.

Erlich expressou a unânime opinião da época com seu dogma do “horror autoagressão”, derrubando o conceito primitivo e levando a aceitar e admitir a existência da agressão contra o “próprio”, contra o que é “seu”, por intermédio de “autoanticorpos”.

Procurou-se, então, reconhecer as circunstâncias em que podem nascer “autoanticorpos”, em resposta a algum estímulo imunológico estranho ao organismo.

2.º — Deve-se considerar, segundo Burnett e Mackay, em primeiro lugar, o problema dos anticorpos que se produzem contra os antígenos “inacessíveis” (da tireóide, do sistema nervoso, dos testículos, etc.) e que já abordamos no capítulo anterior, ao tratar da “inacessibilidade”.

3.º — Dacia supõe que a causa da anemia hemolítica, por autoimunidade, no adulto, reside na não aquisição de tolerância completa frente a alguns antígenos dos eritrócitos menos superficiais — como os da série Rh, por exemplo.

Este ponto de vista é comprovado, segundo Dacia, pelo fato de não haver anemia hemolítica autoimune por anticorpos dirigidos contra os antígenos A, B, H e o de Lewis, que são os mais perifericos e efetivos.

4.º — Pode-se admitir a influência dos fatores ambientais. Atuando sobre o organismo, podem eles, sejam quais forem — drogas, toxinas, vírus, traumatismos etc — modificar ou alterar os componentes orgânicos, de tal forma que os tornam irreconhecíveis como “próprios” e, portanto, antigênicos.

Todavia não se conseguiu, até agora, nenhuma prova de que os anticorpos contra esses componentes modificados mostrem alguma reatividade cruzada contra os componentes normais do mesmo indivíduo.

5.º — Uma neoplasia pode transformar uma célula antigênicamente diferente, por mutação somática. As modificações antigênicas — anulação ou alteração — são capazes de despertar a formação de anticorpos.

Nada prova, porém, que tais anticorpos possam atacar as células indenes do organismo.

O que se considera como estabelecido é que os autoanticorpos são formados pela atividade anormal de suas células produtoras e nunca pelo estímulo normal delas, por um antígeno patológico.

6.º — Nos indivíduos normais persiste um nível baixo de mutação somática ou alguma outra modificação semelhante nas células produtoras de anticorpos. Da mesma forma, persiste a emergência intermitente de modelos proibidos ou autorreativos e a sua supressão homeostática — Basta, então, uma falha no controle homeostático, para que se dê a aparição da autorreatividade, com ou sem doença por autoimunidade.

O processo de diferenciação celular, tanto na vida embrionária, como na vida adulta, é tão pouco conhecido, que podemos admitir que essas alterações sejam herdadas nas gerações próximas ou re-

motas. Por outro lado, tais alterações herdadas podem ser reversíveis.

Dacia e Dameshek aceitam a mutação somática como responsável pelas reações autoimunitárias, isto é, da aquisição de modelos proibidos e de sua agressividade contra o hospedeiro.

Kaplan e Smithers, aceitando esse ponto de vista, comparam a agressividade contra o hospedeiro com a síndrome experimental “runt disease”.

7.º — Graber não aceita a integração das gamaglobulinas num mecanismo defensivo especial.

O mecanismo defensivo não seria, nada mais nada menos, que um aspecto particular da função de transporte das proteínas plasmáticas.

Além disso, para Graber, a função transportadora não se limita às globulinas, mas se estende a todos os produtos de degradação, que, normalmente, se formam a partir das células ou tecidos. Na degradação maciça dos tecidos, organismo reage intensificando a síntese das globulinas fixadoras dos produtos residuais.

Os autoanticorpos seriam meros agentes vetores dos produtos do catabolismo normal. Eles, normalmente, seriam encontrados, mas em concentração tão baixa que seria indetectável. Sua presença, em quantidade reconhecível, indicaria, tão somente, o exagêro de um processo fisiológico normal.

8.º — Não há, ainda, no momento atual, nenhuma teoria geral de imunidade aceita por todos. Mas sem dúvida, a tendência é admitir as teorias seletivas, como as que melhor interpretam os fenômenos imunológicos. E, dentre as teorias seletivas também, sem dúvida, é a da “seleção clonal” de Burnett a que reúne as preferências dos autores.

De um modo geral, todos concordam que, uma vez que se haja estimulado um tipo de células para a produção de anticorpos específicos se encontrem entre as células deste tipo, algumas com capacidade de transmitir a seus descendentes a qualidade de formar anticorpos. Por outro lado, tais células podem ser estimuladas — se há renovação de contato com o antígeno no sentido da proliferação e produção de anticorpos.



Um ponto importante de controvérsia é o que se refere ao processo de imunocompetência, ao modo de ação do antígeno sobre uma determinada célula ou um certo tipo celular. As teorias instrutivas — modelagem direta ou indireta — procuram a explicação do fenômeno no contato físico com o antígeno, que fixaria o modelo e a reatividade da célula. Já para as teorias selecionadas o modelo pré-existe na célula e o contato com o antígeno não implanta o referido modelo, mas ativa a célula num ou outro sentido.

É, justo, esta forma selecionista de conceber a origem do modelo imunológico que nos permite compreender e explicar as “doenças por autoagressão”.

Analisando os possíveis mecanismos em jogo, no curso do fenômeno autoimunitário, Burnet — além das possíveis eventualidades relacionadas com os antígenos — admite três outras possibilidades, ligadas às células encarregadas da anticorpo gênese:

a) as células mesenquimais podem ser modificadas por ação prolongada de agentes infecciosos de virulência atenuada, mas se recuperam com o desaparecimento da infecção.

b) ocorrendo mutações, ao acaso, nas células mesenquimais, “grupos proibidos” podem aparecer e proliferar, em consequência de um distúrbio no mecanismo homeostático.

c) as células mesenquimais podem sofrer mutações de maneira idêntica ou aproximada da malignidade.

Até a presente data, contamos apenas com teorias, que pretendem explicar porque alguns elementos próprios se tornam “autoantigênicos”.

Os autoanticorpos em nada se diferenciam dos anticorpos ordinários. Apenas, surgem e reagem com antígenos especiais, os autoantígenos.

Devemos assinalar, enfim, a importância extraordinária do **fator individual** na gênese do fenômeno autoimunitário.

### Patogenia das doenças autoagressivas

Para Voisin (1964), a patogenia das “doenças por agressão” — não totalmente elucidada — pode ser encarada de

duas formas ou concebida de duas maneiras: uma humoral e outra celular.

#### 1 — Conceção humoral:

A concepção humoral — ou citotóxica ou imunitotóxica — é a mais antiga e foi, realmente, a primeira a ser apresentada.

Para ela, a imunoglobulina autoanticorpo — produzida pelos centros linfóides, em consequência de um contato com o autoantígeno — se vai fixar sobre a estrutura celular ou histórica, que contém o autoantígeno. Aí, então, com a presença do complemento, determina as modificações patológicas, que vão produzir parte ou toda a síndrome observada.

Válida a concepção humoral para as anemias hemolíticas, não o é para aquelas numerosas doenças autoagressivas, que não se podem transmitir passivamente ao animal jovem, por meio dos anticorpos séricos, mas que se podem transferir por meio de células sensibilizadas.

Por isso, surgiu a

#### 2 — Conceção celular:

A concepção celular é mais moderna, mais nova, mais flexível, mais dinâmica. Ela assimila e identifica as consequências das reações autoimunitárias às reações de hipersensibilidade do tipo retardado. As células sensibilizadas, postas em contato com os autoantígenos correspondentes, reacionam com as estruturas que as contém e aí provocam lesões e reações que caracterizam as síndromes observadas.

—\*—

Considerando as duas concepções — a humoral e a celular — por demais simplistas e insuficientes, Voisin propõe uma “concepção global”, integrando os fatos experimentais e clínicos.

Parte do fato de que os dois tipos, humoral e celular, se sucedem, se intrincam e interatuam e que esta interação pode se fazer tanto no sentido sinérgico como no sentido antagonista.

a) a interação sinérgica pode consistir em um aumento da permeabilidade



vascular, resultante de uma reação de hipersensibilidade retardada. Os anticorpos citotóxicos podem, então, passar livremente, alcançar seus antígenos e produzir os conseqüentes danos.

b) a interação antagonista pode ser devida à ação protetora dos anticorpos (fenômeno de facilitação imunológica).

\*  
\* \*

Depois dessa longa — mas, sem dúvida, sintética — introdução, em que procuramos dar uma visão panorâmica do problema imunitário em geral e autoimunitário em particular, podemos estudar as “doenças cárdio-vasculares por autoagressão”.

Vamos, agora, estudar algumas doenças cardio-vasculares por autoagressão.

Vasto, difícil e complexo é o assunto em foco. A localização cárdio-vascular abrange, praticamente, toda a imunopatologia.

As doenças cárdio-vasculares por autoagressão constituem um capítulo que é todo um mundo. Um mundo de incertezas, de inseguranças e de imprecisões. Um mundo em que muito mais que investigação e experimentação concreta, segura, indiscutível, deparamos com imaginação, elocubração, teorias e hipóteses. Não há, propriamente, doença por autoagressão, que não repercuta e não determine lesões e alterações no aparelho circulatório. E, o mais curioso e interessante, é que todos os setores do aparelho circulatório podem ser e são, realmente, atingidos pela autoagressão. É assim que o coração, por inteiro, as artérias, as veias e os capilares tornam-se sede de lesões e alterações manifestas e indiscutíveis. Tais lesões e alterações constituem, às vezes, a manifestação dominante, tornando-se verdadeiramente, a doença sintomatologicamente evidente. Outras vezes, porém, são apenas um epifenômeno a complementar e complicar o conjunto mórbido.

É, positivamente, impossível repassar, descrever e assinalar todas “as doenças cárdio-vasculares por autoagressão” numa explanação desta natureza. Por isso, vamos nos limitar a focar algumas delas, as mais importantes ou as mais chamativas, no nosso entender.

Desde logo, destacamos o grande grupo das chamadas “doenças difusas do colágeno” ou “colágenopatias” ou “colagenoses” ou, melhor ainda, “mesênquimopatias”.

Depois assinalaremos os interessantíssimos fenômenos autoimunitários do enfarte do miocárdio.

Abordaremos, em seguida, o problema das glomerulonefrites e diremos alguma coisa sobre as vasculites alérgicas.

\*  
\* \*

### MESENQUIMOPATIAS (Colagenoses)

Seguindo a clássica divisão, encaremos, em primeiro lugar, o grupo reumático das colágenopatias — febre reumática e poliartrite crônica evolutiva e, depois, o grupo parareumático — lupus eritematoso disseminado, conjunto esclerodérmico (esclerodermia, dermatomiosite) e poliarterite nodosa.

#### Febre reumática:

Não vamos, é claro, descrever, clinicamente, a F.R. Vamos, isso sim, assinalar fatos inequívocos e focar o que rileciona com as doenças autoimunitárias. Desde logo toda indagação e toda análise sobre FR deve ter em conta as íntimas relações — de transcendência indiscutível — que existem entre ela e a infecção estreptocócica que a precedeu. Esse nexos, negável, se encontra tanto na observação de casos individuais, como no estudo epidemiológico e é confirmado pela eficácia das medidas profiláticas antiestreptocócicas.

Aceita a ligação — infecção estreptocócica — FR — três possibilidades etiológicas tem que ser consideradas:

- 1.º — o dano reumático é efeito direto das toxinas estreptocócicas;
- 2.º — existe uma resposta alérgica frente a um produto estreptocócico, que se fixa em diversos tecidos;
- 3.º — a FR é, basicamente, uma doença por autoagressão.

1.º) A primeira possibilidade — do dano reumático ser o efeito direto das toxinas estreptocócicas — embora conte ainda com alguns defensores (Halbert e col.), está, hoje em dia, praticamente abandonada. A noção de que a estreptolisina seja a responsável pela febre reumática e seja capaz de suscitar efeitos cartiotóxicos prolongados não convence e não é mais aceita.

2.º) A segunda possibilidade — a de existência de uma reação hiperérgica do mesênquima frente a um produto estreptocócico — reinou soberana nesses últimos tempos.

Para Rich — que foi um dos maiores propugnadores dessas eventualidades — a infecção estreptocócica em indivíduos susceptíveis cria uma “hipersensibilização de caráter anafilático”, como resposta imunitária aberrante do organismo.

Em seguida, a liberação de produtos bacterianos, num organismo sensibilizado pela infecção, depara com uma reação antígeno-anticorpo, que se acompanha de passagem ao sangue de substâncias nocivas ao organismo (como a histamina, por exemplo).

Esse processo, considerado análogo ao da “doença do sôro”, depende de anticorpos circulantes “indemonstráveis”, equivalentes às reagentes da asma e da febre do feno.

Tais anticorpos aderem — sensibilizando-os — a tecidos diversos, de modo especial ao endotélio vascular. Por isso é que contatos ulteriores com antígenos estreptocócicos — provenientes de uma infecção contínua ou recorrente — desencadeiam surtos repetidos de agressão tecidual anafilática.

Hoje, a popularidade da “reação hiperérgica do mesênquima”, a um produto estreptocócico, tende a ser ofuscada pelo advento da terceira possibilidade.

3.º) A terceira possibilidade — a mais nova, a mais recente e também a mais fascinante — inclui a FR entre as “doenças autoimunes”.

A identificação de autoanticorpos circulantes contra antígenos miocárdicos foi o ponto de partida da crença da autoimunidade da FR. Mas, somente há pouco tempo se conseguiram provas satisfatórias e aceitáveis, justo, partindo

do estudo das manifestações cardíacas persistentes.

Kaplan, em 1960 e 1961, demonstrou a vigência de autoanticorpos antimiocárdicos na cardite reumática. Com a imuno fluorescência direta e indireta, novas verificações e novos fatos foram surgindo e consolidando a convicção da existência de fenômenos autoimunitários no curso da FR.

A presença efetiva de anticorpos antimiocárdicos na cardite reumática leva a pensar que, na fase crônica ativa, atuam mecanismos autoimunes. Está comprovada que os traumatismos teciduais incidentais aumentam a taxa de anticorpos e que, repetidas vezes, provocam deteriorização cardíaca suplementar. Tal observação adquire uma extraordinária importância clínica e prática, pois permite considerar uma possível e até mesmo muito provável patogenia autoimunitária na síndrome postcomissurotomia.

Os anticorpos específicos antimiocárdicos são, sem dúvida, uma particularidade da FR crônica.

Essa verificação, entretanto, levou a considerar a possibilidade de processos autoimunitários influírem também a fase aguda da enfermidade.

O caráter de fluxão migratória da artrite reumática aguda é muito mais sugestivo de uma reação imunitária frente a um autoantígeno sinovial intrínseco do que frente a um antígeno extrínseco estreptocócico. Parece que, em cada articulação, o processo nasce, cresce a um ponto máximo e declina, independentemente das outras articulações. É, exatamente, essa circunstância, que evoca a vigência de um processo catalítico autopetruado. Por isso, é que o processo evolui, individualmente, em cada uma das articulações afetadas.

Para Burnet, o antígeno em foco — que ele chama de X — é um componente intracelular. Então, o contato de uma célula, de competência imunológica, com uma única célula lesada — sempre e quando o antígeno X fique a descoberto — é capaz de induzir uma agressão imunológica, que, estendendo-se às células vizinhas, determina nela nova exposição ao antígeno X.

Estabelece, assim, um processo em

movimento circular, que continuará indefinidamente, até que se esgote o antígeno de toda a superfície articular.

A admissão da presença do autoantígeno é ainda, simplesmente, especulativa. Não se conseguiram, até agora, provas de sua existência.

Da mesma forma não se conseguiu ainda identificar este antígeno com o estudado por Kaplan na cardite reumática crônica.

É preciso acentuar que, mesmo aceitando a natureza autoimune da FR, a origem das "clonas proibidas" seguiria sendo incerta.

Deve-se destacar a importância dos fatores genéticos, tanto no homem como nos animais (experiências de Murphy com coelhos — hipersusceptibilidade inata à cardite reumática, em consequência da infecção estreptocócica).

Em síntese, temos que admitir que a predisposição genética, a infecção estreptocócica e uma **resposta imunitária aberrante** são, hoje, os pilares capitais da patogenia da FR e de suas sequelas (Burnett).

A FR é por demais conhecida em seu quadro clínico — polimorfo e variável — e em sua evolução. Mas, dentro da sua variabilidade evolutiva e do seu poliformismo sintomatológico, há certas localizações orgânicas e viscerais da FR que, por sua maior frequência e importância residual, têm uma significação clínica de destaque.

E essas são, sem dúvida, as localizações **cardio-vasculares**. De fato, a FR produz e provoca no curso de sua evolução — tanto na fase aguda como no período de cronicidade — lesões e alterações **cardio-vasculares** indeléveis e que passam a constituir, por si próprias, novas doenças. Coração e vasos sofrem a agressão da FR, que deixa nelas a sua marca inconfundível e inconfundida.

A pancardite reumática aguda, as arterites, as flebites, as capilarites, são bem — muito bem até — conhecidas e reconhecidas. Em sua fase crônica, a FR é caracterizada, principalmente, pelas sequelas cardíacas, pelas lesões e pelos vícios oro-valvulares, de tão alta gravidade e tão grande importância clínico-clínicas oro-valvulares impõem à hemodinâmica circulatória, fazem da FR uma

entidade mórbida singular. Foi exatamente a observação desses fatos que levou o grande clínico francês à sua categórica afirmação, tornada clássica: "o reumatismo articular agudo lambe as articulações e morde o coração".

A FR produz malefícios incalculáveis no aparelho circulatório, malefícios que transformam o estado da saúde em doença permanente, que ameaçam a vida de forma constante e que levam, ou pelo menos levavam, à morte, em prazo mais ou menos breve.

É verdade que hoje em dia — graças a Deus — temos a emocionante cirurgia reparadora dos vícios oro-valvulares, que arranca o reumático das garras do sofrimento, da doença e da morte e o leva de novo às alegrias de viver. Pois bem, é justo sob este aspecto — e dos danos **cardio-vasculares** irreparáveis — que a nova concepção automune da FR se adapta, se ajusta e nos permite compreender e explicar os fenômenos de agressão cardíaca, a predileção especial pelo orifício e pelas válvulas mitrais e os achados histopatológicos (nódulo miocárdico de Aschoff, lesões nodulares endocárdicas e vasculares).

Em nossa estatística, as observações de nosso colaborador, Professor Ennio Barcellos Ferreira, revelam que a FR ocupa dentre as demais mesênquimopatias difusas, o primeiro lugar em localização cardíaca e o quinto lugar nas manifestações vasculares na fase aguda.

## FIGURAS DO ENNIO

A cardite reumática aguda foi observada em 75% dos doentes de Ennio Barcellos Ferreira e se traduzia por:

- fatigabilidade — intensa e desproporcionada aos esforços físicos;
- alterações do pulso — taquisfigmia e labilidade;
- variabilidade dos achados auscultatórios, que são numerosos e transitórios.

Todo o setor vascular pode participar da reação exsudativa do período agudo

da FR, numa cifra correspondente a 36%, com franco predomínio da capilarite pituitária.

A arterite reumática — artérias de pequeno e médio calibre — dão quadros clínicos nítidos, mas variáveis de acôrdo com sua topografia.

Assim, a arterite coronária — rara, felizmente — leva às manifestações clássicas da insuficiência coronária — angina de peito, síndrome intermediária, enfarte.

Por sua vez, as arterites abdominais (apendicular, mesentérica, etc.) desencadeiam crises dolorosas, mais ou menos graves, e alterações digestivas, mais ou menos significativas.

As arterites cerebrais determinam quadros neurológicos ou neuropsíquicos imediatos ou tardios, como a epilepsia e a esquizofrenia.

A síndrome vascular dos membros pode estar constituída por:

- a) fenômenos angioespásticos
- b) vasalgia
- c) arterite obliterante

(Ennio Barcelos Ferreira — 1961).

E, finalmente, a localização capilar se traduz por epistaxes e manifestações purpúricas cutâneo-mucosas.

Em suma, a vascularite reumática, sem chegar à expressão que, no quadro mórbido, tem a cardite, é também de fundamental importância.

## 2. — Poliartrite crônica evolutiva — PCE:

A PCE ou “artrite reumatóide”, como muitos preferem chamá-la, é uma das mais freqüentes e importantes “doenças do tecido conjuntivo”.

Por sua significação econômico-social, pela invalidez que determina, a PCE provocou sempre o interesse de patologistas e clínicos.

Nenhuma das teorias e hipóteses sobre a etiologia e patogenia da PCE — infecções microbianas e virósicas, alterações metabólicas ou endócrinas, degeneração primitiva da substância fundamental, stress psicossomático, predisposição genética e hipersensibilidade — chegou

a ser considerada como sequer satisfatória. Por isso mesmo, nos últimos tempos, voltaram-se os autores para a natureza autoimune da artrite reumatóide — primária ou, pelo menos, secundariamente.

Hoje em dia, a tendência dominante ou, pelo menos, predominante, é a de considerar a PCE como uma “doença por autoagressão”.

Para chegar a tal conclusão, baseiam-se os autores em:

- a) observações dos aspectos anátomo-patológicos;
- b) reações imunoquímicas, que evidenciam o “fator reumatóide”;
- c) estudos físicoquímicos do “fator reumatóide”;
- d) comportamento das gamaglobulinas como antígenos.

Da análise de todo êsse conjunto de fatos experimentais e clínico-laboratoriais, Burnet — que considera inegável a natureza autoimunitária da PCE — destaca os seguintes critérios exigidos como realmente cumpridos:

a) a existência habitual de hiper-gamaglobulinemia, em especial nas fases ativas da doença;

b) a demonstração possível de autoanticorpos circulantes: entre êles, o fator reumatóide — numa proporção de 85 a 90% dos casos — e o “fator da célula LE” — em 10 a 25% dos casos.

c) a comprovação, nas lesões poliartríticas, de gamaglobulinas descaracterizadas, especialmente nos nódulos poliartríticos — êsse depósito de gamaglobulinas adquire, nos últimos estádios evolutivos, a natureza de substância amilóide.

d) a observação, nas vilosidades sinoviais das articulações comprometidas, de uma densa infiltração de células linfóides. A mesma infiltração de células linfóides se encontra também nas demais lesões reumatóides sistematizadas. As técnicas de anticorpos marcados com substâncias fluorescentes demonstram que as células linfóides de infiltração sintetizam o fator reumatóide.

e) a resposta favorável, sem dúvida, da PCE aos corticóides, particularmente nas primeiras etapas.

f) a associação da PCE a outras

doenças autoimunitárias, como o lupus disseminado, a doença de Sjögren e a de Hashimoto.

A parte experimental, procurando confirmar a natureza autoimunitária da PCE, não chega a satisfazer.

A única artrite experimental, muito parecida é artrite humana, é a descrita por Pearson e Waksman, consecutiva à injeção completa de coadjuvante de Freund, na anca posterior das ratas.

Para que se possa aceitar o conceito de autoagressão para PCE, é necessário situar, conceituar e precisar a significação do fator reumatóide circulante, bem como determinar seu papel na etiologia e na patogenia da PCE.

Para Burnet, é preciso estabelecer:

- a) a incidência real do fator reumatóide, que é um anticorpo contra a gamaglobulina descaracterizada (DGG);
- b) a frequência, em particular, desse anticorpo na PCE.

A observação experimental da existência de um fator muito semelhante ao reumatóide, em coelhos hiperimunizados com suspensões de bactérias mortas, levou à evidência de gamaglobulinas descaracterizadas (DGG). As gamaglobulinas se conjugam com os antígenos bacterianos, formando complexos. Tornam-se, então, descaracterizadas.

A agregação imunitária e a descaracterização subsequente altera a molécula da gamaglobulina, que se despresta. Põem-se, então, a descoberto novos agrupamentos determinantes antigênicos.

As gamaglobulinas descaracterizadas constituem o estímulo antigênico. O antígeno gamaglobulina descaracterizada só pode produzir-se uma vez alcançada a maturidade imunológica. Está ele, assim, suficientemente "alterado" e receberá, portanto, no organismo o mesmo trato, exatamente, como se fôsse um modelo extrínseco ou "estranho".

A descaracterização da gamaglobulina é tão comum, sem embargo, que o natural é que o DGG seja um antígeno tolerado, pois em condições normais de saúde se suprime a reação imunológica frente ao DGG.

A aparição, nos seres humanos, des-

te anticorpo particular significa certa debilidade de controle homeostático da produção de anticorpos.

A natureza desta debilidade do controle homeostático não está bem esclarecida. Para alguns, ela é de ordem "geral", desenvolvendo-se o fator reumatóide, simplesmente, por ser o DGG um determinante antigênico facilmente disponível. Para outros, a causa reside numa predisposição exclusiva dos poliartríticos crônicos em desenvolver reatividade frente a esse antígeno em particular.

Apesar de toda a importância que se possa dar ao "fator reumatóide" é preciso salientar que sua presença não é requisito prévio para o desenvolvimento da doença.

Está confirmado que:

a) nos casos precoces de PCE não se demonstra a presença do fator reumatóide — este, habitualmente, só aparece depois de vários meses de evolução da doença.

b) mesmo quando a existência e o título do fator reumatóide tem relações certas com a gravidade da doença, assim como com a aparição de artrite ou a formação de nódulos, ele está ausente em todo o transcurso clínico de mais de 10% de casos irrefutáveis de PCE.

c) a ocorrência de PCE crônicas evidentes, em indivíduos agamaglobulinêmicos, é prova terminante que a doença é capaz de germinar em ausência do antígeno DGG e dos anticorpos circulantes contra ele.

d) o fator reumatóide pode aparecer, embora não exista nenhuma doença articular (comprovado em animais de experiência e no homem) entre os familiares são dos pacientes de PCE e também em pacientes de outras doenças completamente alheias ao reumatismo.

e) a transfusão de soro contendo o fator reumatóide a receptores indemnes de reumatismo não lhes produz a doença.

De todas essas transcendentais observações, se conclui que a reatividade frente ao DGG de modo algum reflete a imunopatologia primária da PCE. Esta doença deve ser encarada como uma imunopatia que cursa em duas etapas,

sendo o sistema de anticorpos DGG o representante da etapa acessória da PCE.

Os fatores primordiais da PCE, os que iniciam a doença, continuam desconhecidos. Citam-se — sem se poder provar — as infecções focais, certas viroses e, até mesmo, traumatismos, como possíveis causas desencadeantes da PCE.

Na verdade, se o estudo do fator reumatóide proporcionou dados de grande interesse para a imunopatologia e a tolerância imunitária, não contribuiu muito para a completa compreensão da causa da PCE.

Pode-se, em suma, supor que, nos doentes com PCE, há um defeito imunológico e que esta “minusvalia” é de, algum modo, responsável, tanto pela meergência da PCE, como pelo desenvolvimento da reatividade imunológica frente às gamaglobulinas, desvendada pelo fator reumatóide sérico.

\*  
\* \*

Vejamos, agora, sob o ponto de vista clínico, a localização cárdio-vascular da PCE.

A maioria dos autores assinala que “as lesões generalizadas da PCE se manifestam, particularmente, **no coração, nos vasos sanguíneos**, nos pulmões, nos músculos, nos tecidos oculares e no sistema linfóide.

Em nossa estatística (1965), Ennio Barcellos Ferreira comprovou 20% de manifestações vasculares e 3% de manifestações cardíacas.

A) As manifestações vasculares são representadas por:

- 1 — fenômeno de Raynaud
- 2 — vasalgias
- 3 — talangiectasias

A vasculite reumatóide compromete tanto as artérias com as veias e os capilares. Ela é mais freqüente — o que é digno de nota — nos pacientes tratados com corticóides.

O quadro clínico é muito variável, dependendo, é claro, dos vasos atingidos.

As arterites são responsáveis, sem dúvida, por certas complicações da PCE

como a síndrome de insuficiência coronária, a neuropatia periférica, as ulcerações das pernas, etc.

Consideram-se, como de natureza reumatóide, a “arterite temporal de células gigantes”, a “doença sem pulso” e a “síndrome da croça aórtica”.

No rim, predomina a “glomerulite proliferativa” e a “amiloidose”, que podem levar à insuficiência renal.

B) A localização cardíaca da PCE, cuja importância clínica recém começa a se destacar, alcança e atinge — tal qual como na FR — o coração por inteiro: pericárdio, miocárdio e endocárdio.

Nossa percentagem baixa de manifestações cardíacas tem uma explicação simples e fácil. A lesão cardíaca na PCE é, realmente, muito freqüente, o que as autópsias constata (granulomas linfóides em lesões focais, Biwaters) mas as manifestações clínicas são, na maioria dos casos, inaparentes.

De qualquer forma, constatamos nós (Ennio Barcellos Ferreira) a participação cardíaca se fazendo e exteriorizando por:

1.º) **endocardites** — insuficiência aórtica pura (cardiopatia reumatóide) que predomina no sexo masculino e é observada, quase exclusivamente, nas chamadas “formas malignas” da PCE.

2.º) **pericardites** — assinalada por Tarpley, em 1961, que destacou a necessidade diagnóstica diferencial com a FR e o LED, sem dúvida mais comuns.

3.º) **miocardites** — muitas vezes, assintomática e que deve ser considerada e pesquisada.

**Lupus eritematoso disseminado — LED:**

O LED adquire, hoje em dia e cada vez mais, uma extraordinária importância clínica e imunológica.

Constitue o LED o melhor exemplo de imunopatia sistematizada. E é, também, o melhor exemplo — dentro do grupo das mesênquimopatias difusas — de “doença por autoagressão ou autoimunidade”.

Na atualidade, ninguém mais discute e todo o mundo aceita a natureza autoimune do LED.

O interesse pelo LED cresce na mes-

ma proporção de sua incidência. Realmente e não só aparentemente, o número de casos de LED tem aumentado em todo o mundo. Não é só o melhor conhecimento clínico da doença, não é só o melhor aparelhamento laboratorial — principalmente a verificação das células LE — que torna maior a incidência do LED. Mas, por isso ou por aquilo — civilização, stress vírus, infecções bacterianas, etc., etc. — o LED tem, verdadeiramente, aumentado.

A etiologia do LED é ainda inteiramente desconhecida, nada se sabendo de positivo sobre o fator etiológico fundamental.

Mas, já se conhece muito a patogenia do LED, podendo-se, mesmo, dizer que ela está esclarecida em sua maior parte. Ninguém, hoje em dia, discute a natureza autoimunitária do LED. A principal objeção, que alguns apresentam a tal concepção patogênica, reside na impossibilidade de reproduzir esta doença aos animais de experimentação. Entretanto, justamente esta impossibilidade é a norma em tôdas as doenças por auto-agressão, cuja característica é a reatividade contra os autoantígenos acessíveis do organismo.

A descoberta de Hargraves e colaboradores, em 1948, das chamadas “células LE”, em uma preparação de medula óssea, proporcionou um meio e representou um critério para o diagnóstico do LED. Significou também um grande adianto no conhecimento da enfermidade.

“O fenômeno LE” consiste na aparição de núcleofagocitose no seio dos leucócitos, em extensões de sangue periférico ou da medula óssea, em doentes com LED”.

A célula LE é um polinuclear neutrófilo, que contém uma inclusão grande, basófila e anhistá, que rechaça o núcleo celular. Esta inclusão, no interior do polinuclear neutrófilo, é constituída por material nuclear proveniente dos núcleos de outros leucócitos lesados e que foi fagocitado.

Para que se forme a célula LE, é absolutamente necessário que exista no soro um fator específico, chamado “fator LE”.

Assim, para que apareçam células

LE se requer a existência e a intervenção de três componentes:

- a) o fator do soro
- b) o material nuclear
- c) os fagócitos polimorfonucleares de qualquer procedência.

O fator LE sérico se dirige contra o material nuclear, tornando-o susceptível de ser fagocitado, o que é feito pelos polinucleares neutrófilos.

O fator LE, ao contrário do que se pensava (Klemperer e outros), não despolimeriza ao DRN (ácido desoxiribonucleico), mas êle desloca as histonas de sua combinação normal no seio da proteínas nuclear e, então, permite que o DRN a êle se associe.

As bases imunológicas da formação da células LE partiram da observação de Haserick e colaboradores de que o fator LE era uma gamaglobulina e que, muito provavelmente, se tratava de um anticorpo. Pouco depois Miescher identificou, com certeza, o fator LE como um auto-anticorpo antinuclear.

A formação de células LE se deve à intervenção dos anticorpos antinucleares. Acredita-se, atualmente, que o soro de doentes, com lupus em atividade, contém toda uma gama de “anticorpos proibidos”, antinucleares e anticitoplasmáticos. Aceita-se, ainda, que a formação das células LE é induzida por um fator (ou uma conjugação de fatores) — é o fator LE — pertencentes às gamaglobulinas e que atua como um autoanticorpo contra os constituintes dos núcleos celulares.

Sabe-se que os componentes nucleares e, particularmente, o DRN se caracterizam por sua inércia ou sua debilidade como antígenos, pois sua estrutura é similar em vários organismos. A teoria da “seleção clonal” é a que melhor explica o aparecimento de anticorpos anti-DRN, através de uma alteração dos tecidos produtores de anticorpos, com o nascimento de modelos proibidos dotados de agressividade antinuclear.

Existem certos fenômenos, como a “formação em roseta” e as “tart cells”, que aparecem freqüentemente nas preparações junto com a célula LE. As “rosetas” são constituídas por massas livres de material nuclear — muito semelhan-



tes às inclusões nucleares da célula LE — rodeadas por leucócitos polimorfonucleares.

As “tart-cells” — equivalentes ao “pseudo-fenômeno das células LE” de Kurnick — são o resultado de uma leucocitose, sem, entretanto, uma verdadeira homogeneização das inclusões nucleares.

Embora se assinala a presença de células LE em outras colágenopatias — PCE, ESP, PAN etc. — praticamente podemos considerá-la como específica do LED.

Em última análise e para sintetizar, diremos que o LED é uma “doença autoimune” ou “por autoagressão”.

E para simplificar, vamos repetir o que dizem Mackay e Burnet, quando esquemmatizam sua concepção da patogenia do LED: o LED é o resultado da aparição de clonas das células linfóides autorreativas, que, por causa de um mecanismo homeostático insuficiente, são capazes de empreender uma proliferação ativa, responsável de que se acumulem as células potencialmente patogênicas e de que se libere uma extensa variedade de autoanticorpos.

Para os mesmos autores, a chave da patogenia do LED se encontra nos gânglios linfáticos, que se mostram hipertrofiados e com focos de necrose e fragmentação celular.

### Anatomia patológica do LED

Anatomopatologicamente, as lesões microscópicas do LED podem ser concentradas em quatro tipos ou grupos gerais:

- a) degeneração fibrinóide
- b) vascularite difusa
- c) desintegração dos núcleos e formação dos corpos hematoxilínicos
- d) hiperplasia linfóide, com infiltração dos tecidos por células plasmáticas e linfócitos.

Analisando, um pouco mais de perto, o que nos interessa, diremos que existe um conceito unitário sobre a patologia visceral do LED, que propugna e estabelece serem tôdas as lesões da doen-

ça, a consequência de uma **vascularite difusa dos vasos terminais** (Baehr e col., 1935). Este mesmo conceito foi defendido por Dameshek, em 1958, ao afirmar que as manifestações viscerais e subendoteliais eram, exclusivamente, o resultado da **vascularite**.

Assim, acredita-se que o processo patológico, culpado da doença, lese, preferentemente, a superfície endotelial dos pequenos vasos sangüíneos, induzindo a necroses e trombozes vasculares, hemorragias e alterações isquêmicas distais.

Em certos tecidos, a vascularite adota aspectos especiais. No baço, por exemplo, o engrossamento das paredes vasculares no dá a clássica “pele de cebola”. Já no glomérulo renal, a vascularite determina uma ampla gama de alterações, que vão desde a necrose fibrinóide a uma intensa proliferação das células endoteliais e epiteliais. Em certos casos, se descrevem as clássicas “alças de arame” — mire loop — com pronunciado alargamento da membrana basal.

Para o lado do coração, destacamos as lesões de “endocardite verucosa”, descritas por Libmon e Sacks, que interessam o bordo livre de qualquer válvula, com o aparecimento de vícios oro-valvulares.

Não se pode falar em anatomia patológica do LED sem assinalar a degradação nuclear e a formação dos corpos hematoxilínicos de Gross, descritos, exatamente, pela primeira vez, em lesões histológicas endocárdicas do lupus.

Os corpos hematoxilínicos são o equivalente “*in vivo*” das células LE. Sua verificação tem grande valor diagnóstico, pois são, praticamente, específicos do LED, salvo raras exceções. Elas — os corpos hematoxilínicos — se originam dos núcleos celulares e são, provavelmente, produtos de degradação de uma reação imunológica, protagonizada pelo fator LE e pelas nucleoproteínas dos núcleos dos tecidos mesênquimatosos.

### Clínica do LED

O LED é uma das afecções de quadro clínico o mais proteiforme, o mais variado, o mais disparatado. Impossível é traçar um quadro clínico esquemático, marcado, rígido. E isso é devido a ser o



LED uma doença sistêmica, generalizada, uma doença do tecido conjuntivo e — o que é muito importante — uma doença autoimune. Ora, o tecido conjuntivo é universal no seio do organismo e as reações imunitárias imprevisíveis em suas localizações. Daí poderem as lesões e alterações produzidas e provocadas pelo LED dar o poliformismo característico do quadro clínico.

E é, justamente, às vezes, tal poliformismo, tal variabilidade sintomatológica, que constitui o elemento chamativo para a possibilidade diagnóstica de lupus.

Dentro do plano de trabalho que nos compete, vejamos as alterações cárdio-vasculares do LED.

Em nossa estatística, o LED é a terceira colagenose em frequência, com 56% de manifestações vasculares e 72% de manifestações cardíacas.

#### a) Manifestações vasculares:

Múltiplas, difusas e variadas são as alterações vasculares no lupus. Já vimos que a necrose fibrinóide, que afeta as pequenas artérias, constitui um sinal anátomopatológico essencial do LED. Sem dúvida, é essa localização vascular a responsável pela maior parte das lesões viscerais generalizadas da doença.

Mas também os grandes vasos são atingidos e flebites e arterites são assinalados.

Conforme a artéria atingida, a evidência clínica é variável. Citam-se gangrenas periféricas, enfartes pulmonares, miocárdicos, esplênicos ou intestinais, ulcerações digestivas com hemorragia, perfurações e quadros dolorosos agudos. Uma hemorragia digestiva sem base orgânica, deve levar à investigação do LED (Ennio Barcellos Ferreira — 1965).

Também se observam hemorragias retinianas, que, ao lado das manchas esbranquiçadas em “flocos de algodão” e do edema da papila, caracterizam a “retinopatia lúpica”.

A hipertensão arterial tanto pode ser de natureza renal — traduzindo uma nefrite lúpica — como pode ser indepen-

dente do rim, de origem não renal, mas ligada às localizações vasculares do lupus.

O ataque vascular e, particularmente capilar, no rim, leva às lesões glomerulares, com sua forma nefrítica ou seu tipo nefrótico. De qualquer forma, a lesão renal, na fase aguda do lupus, se observa praticamente em 100% dos casos e em 60% nos períodos sub-agudos.

Clinicamente, se observa albuminúria e cilindrúria, que podem ser transitórias ou permanentes.

A biópsia renal tem aqui uma grande indicação.

Evolutivamente, a nefropatia lúpica tanto pode transcorrer sem grandes manifestações, sem grande progressão, como marchar, rápida e gravemente progressiva, para a insuficiência renal. É, nesta forma, que se encontra a hipertensão renal. Outras vezes, a forma clínica é a da nefrose, intensamente edematosa, de evolução, às vezes prolongada, sem hipertensão, de um modo geral, e que, poucas vezes, caminha para a insuficiência renal.

Krup descreveu um sedimento urinário, que considera típico das “angeites viscerais”, constituído por hemácias, cilindros hemáticos, gordurosos e serosos e lipóides birrefringentes.

Em nossos casos — 58% — encontramos como manifestações vasculares o “fenômeno de Raynaud”, “livedo reticular”, “telangiectasias”, “hemorragias retinianas” e “manifestações nefríticas”.

O “fenômeno de Raynaud” merece duas palavras de destaque, pela frequência com que acompanha o LED e pelas numerosas vezes com que precede sua eclosão clínica, até por muitos anos. Para Huff e colaboradores, o “fenômeno de Raynaud” se deve a uma alteração dos vasos distais, muito mais funcional que orgânica. Aceitando-se tal interpretação funcional, deixaria o “fenômeno de Raynaud” de ser enquadrado nos fenômenos autoimunitários. Ter-se-ia, então, que admitir que os indivíduos, predestinados a sofrer de LED, tem uma hiperreatividade vascular, toda especial, e uma tendência ao desenvolvimento dos fenômenos imunitários. De qualquer forma, é preciso dar atenção e destaque ao “fenômeno de Raynaud” no quadro sintomatológico do LED.

### b) Manifestações cardíacas:

As manifestações cardíacas tem, em nossa estatística, uma frequência de 72% — bastante alta, portanto. E, no LED, como de resto, nas demais colagenoses, o coração participa, por inteiro, da doença. Deparamos com uma pancardite, que reveste, às vezes, uma particular gravidade e que pode, até mesmo, levar o paciente à morte.

A insuficiência cardíaca se observou em um terço de nossos casos (Ennio Barcellos Ferreira).

A paricardite pode ser sêca — frêmito e atrito pericárdico — ou com derrame — abafamento das bulhas, aumento da área cardíaca em triângulo, etc.

A miocardite se manifesta, clinicamente, pelas alterações da frequência e do ritmo cardíaco, pelo aparecimento do ritmo de galope, traduzindo a insuficiência miocárdica, e pelo sopro sistólico mitral, índice da distensão da câmara ventricular esquerda.

Borda (1960) menciona uma forma clínica miocárdica, a chamada "asistolia febril primitiva".

É raro, as lesões miocárdicas do lúpus levarem à fibrilação auricular, ao flutter e à taquicardia paraxística.

A localização endocárdica do LED é muito importante. Ela produz uma série de verrucosidades valvulares, principalmente ao nível da mitral. Chama-se esta localização verrucosa mitral de "endocardite de Libman-Sacks". Ela é abacteriana, assintomática e se traduz por um sopro mitral de duvidosa interpretação e pela presença freqüente de sopros funcionais e anorgânicos.

Mais significativa é a constatação de um sopro distólico.

Eletrocardiograficamente se constata uma série de anormalidades, que traduzem as diversas lesões endocárdicas, miocárdicas ou pericárdicas (bloqueios, extrasístoles, taquicardias, desníveis de ST e alterações de T, etc.).

### 4. — Poliarterite nodosa — PAN.

A PAN, como seu próprio nome o está indicando, é caracterizada pelo comprometimento vascular. Ela é "uma afec-

ção do tecido conetivo, localizada nos vasos de pequeno e médio calibre" (citação de Ruggiero, 1961) e, mais precisamente, uma arterite inflamatória dos pequenos e médios vasos.

Descrita por Rokitanski, em 1852, reconhecida e batizada por Kussmaul e Maier, em 1866, é a PAN uma enfermidade pouco freqüente, talvez por ser de difícil diagnóstico. Apesar das dificuldades diagnósticas, sua incidência tem aumentado nos últimos anos.

### Anatomia patológica da PAN

As lesões poliarteríticas das artérias de pequeno e médio calibre mostram necrose mural, com degeneração fibrinóide e intensa infiltração celular intramural e periarterial — polimorfonucleares, eosinófilos e células plasmáticas.

Tais lesões provocam, inicialmente, dilatações aneurismáticas, hemorragias e trombozes. Depois sobrevivem os processos de reparação, com oclusão arterial e enfartes distais.

Assinala-se nos pulmões e vísceras abdominais lesões miliares necróticas, cassosas ou granulomatosas, independentes das lesões arteriais.

Nos rins, há lesões poliarteríticas nos vasos intrarrenais e também granulomas miliares. A glomerulite se expressa por necrose fibrinóide ou proliferação celular. Posteriormente, o aspecto histológico parece o da glomerulonefrite.

As lesões arteriais evoluem em quatro fases:

a) **degeneração:** é uma degeneração hialina e necrose fibrinóide da túnica média, a lesão inicial. As vezes, porém, há uma fase pré-degenerativa de edema mucinoso.

b) **inflamação aguda:** infiltração de todas as técnicas — por isso, panarterite — por neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos.

c) **granulação:** proliferação fibroblástica, com oclusão parcial ou total da luz arterial.

d) **cicatrização:** a fibrose substitue a lesão arterial e periarterial e a luz do vaso desaparece ou fica extremamente reduzida.

## Patogenia

A patogenia da PAN apenas começa a ser entrevista. Depois de abandonadas as etiologias bacteriana e virótica, surgiu e firmou-se a noção da hipersensibilidade alérgica.

Rich conseguiu reproduzir experimentalmente as lesões da poliarterite, por um mecanismo semelhante ao da doença de sôro. Incriminaram-se, então, como fonte de antígenos sensibilizantes, alimentos, produtos bacterianos, fungos ou parasitas, assim como um grande número de medicamentos. Na impossibilidade de se fixar, realmente, o antígeno sensibilizante, voltaram-se os autores para a natureza autoimunitária da PAN.

De início, assinala-se a verificação de alguns dos critérios próprios dos processos autoimunes. Por exemplo:

a) hipergamaglobulinemia — se bem que não seja possível demonstrar a presença de autoanticorpos.

b) a infiltração perivascular abundante, principalmente de eosinófilos — considerados como resposta imunitária.

c) a resposta favorável aos corticoesteróides — indiscutível, mas pouco persistente.

Para Mackay e Burnet (1965), o principal estímulo de aplicação da hipótese das "clonas proibidas" na PAN, é constituído pela própria natureza desta doença, de caráter autoperpetuante e, muitas vezes, implacavelmente progressiva. Por isso mesmo, porque a PAN continua — mesmo depois de erradicado o microorganismo infectante ou suspenso o medicamento supostamente sensibilizante — é que se pensa em autoimunidade.

## Clínica da PAN

O quadro clínico da PAN não tem qualquer esquema definido, não tem qualquer moldura nitidamente estabelecida. Por sua própria natureza lesional-vascular, o polimorfismo domina inteiramente a sintomatologia da PAN.

Os sintomas observados são:

a) **de ordem geral** — como a febre, a leucocitose, a palidez, a astenia, o emagrecimento, etc.

b) **de ordem local** — de acordo com o órgão ou sistema comprometido, lesionado ou funcionalmente perturbado.

Em nossa estatística, entre os anos de 1961 a 1965, encontramos a PAN numa proporção de 3,1% entre as colágeno-patias.

As manifestações vasculares nos casos de poliarterite, atingiram uma incidência de 100% e as manifestações cardíacas alcançaram os 50%.

### A) Manifestações vasculares:

Sendo o comprometimento vascular a base anatômica das numerosas e diversas exteriorizações poliarteríticas, justifica-se, perfeitamente, a incidência de 100% nas manifestações vasculares, que encontramos em nossos casos.

A participação do setor vascular periférico se traduz por:

- 1 — trombozes com lesões de gangrena das extremidades;
- 2 — atrofia muscular do tipo miopático proximal;
- 3 — neurites, por obliteração dos vasos nutritivos dos troncos nervosos.

Tais neurites, que são extremamente frequentes, adotam, às vezes, uma distribuição simétrica e, outras vezes, se apresentam como mononeurites, distribuídas aqui ou ali, sem sistematização.

- 4 — nódulos sub-cutâneos, eritemas e púrpuras (equimoses, petéquias, etc);
- 5 — a imensa maioria dos sintomas, devidos à arteriopatia visceral, dependem do órgão comprometido: hipertensão arterial, principalmente nefrôgena, insuficiência coronária, hemorragias digestivas, enfartes do fígado e do pâncreas, descolamento da retina, etc., etc.

A hipertensão arterial é de primordial interesse. Ela é encontrada em elevada proporção — 58% (Nuzum e Nuzum) ou 44% (Rose e Spencer), e é atribuída ora à oclusão difusa dos pequenos

vasos, ora à estenose das artérias renais ou, ainda, à lesão glomerular.

Para alguns autores, a hipertensão arterial pode se apresentar isolada e preceder às outras manifestações da PAN.

Para Rose e Spencer a hipertensão é secundária à lesão renal, e, particularmente, à glomerulite. Uma vez a hipertensão estabelecida, a tensão arterial se eleva progressivamente. Estabelece-se um círculo vicioso: lesão renal — hipertensão arterial — lesão renal — que leva à hipertensão maligna terminal. Um detalhe interessante, que merece destaque, é que a elevação da pressão ocorre, geral e preferentemente, durante o período de cura das lesões glomerulares e não durante a fase aguda.

## B) Manifestações cardíacas

As manifestações cardíacas ocorrem, como vimos, em 50% de nossos casos e, como em tôdas as collagenoses, atinge o conjunto cardíaco por inteiro.

1 — Dentro do quadro da insuficiência coronária, podemos observar angina de peito, síndrome intermédia e enfarte do miocárdio. O enfarte é raro, pois a obstrução coronária é lenta, o que permite o desenvolvimento da circulação colateral. Entretanto — e isso é importante — a obstrução coronariana leva à fibrose intersticial miocárdica, focal ou difusa.

2 — É possível o desenvolvimento de vegetação verrucosas, assentadas no endocárdio da mitral, determinando a insuficiência valvular.

3 — A pericardite pode ser seca ou com derrame. O derrame, por sua vez, pode ser serofibrinoso ou hemorrágico. A hemorragia se deve à ruptura de aneurismas micóticos.

4 — A insuficiência cardíaca é causa freqüente de morte nos poliarteríticos. Ela pode ser parcial — ventricular direita ou ventricular esquerda — ou global, congestiva.

A insuficiência ventricular direita é a mais rara e é consequência do comprometimento pulmonar. A insuficiência

ventricular E, amais freqüente, é provocada pela hipertensão arterial. E, finalmente, a insuficiência cardíaca global, congestiva, é, via de regra, o resultado da fibrose miocárdica difusa.

## 5. Conjunto esclerodérmico:

O conjunto esclerodérmico é integrado por:

- A) Esclerose Sistêmica Progressiva ou Esclerodermia — ESP;
- B) Dermiosite — D;
- C) Calcinose Idiopática Universal — CIU.

Embora com rasgos comuns — as alterações músculo-cutâneas — têm as collagenoses do conjunto esclerodérmico alguns elementos que lhes são próprios, que adquirem destaque e que, por isso mesmo, nos leva a encará-las separadamente.

### A — Esclerose Sistêmica Progressiva ou Esclerodermia — ESP

A ESP é, do grupo esclerodérmico, sem dúvida, a mais importante e a de maior freqüência. Ela é uma doença do colágeno, por excelência. É um processo patológico caracterizado por fibrose progressiva da pele e também dos órgãos internos. Pode interessar o tecido conjuntivo de qualquer órgão, aparelho ou sistema, mas são, indiscutivelmente, as lesões cutâneas — ou melhor, as lesões cutâneo-musculares — as mais chamativas.

Por isso mesmo é que foi denominada de “esclerodermia” e, por muito tempo, só foi conhecida e estudada pelos dermatologistas. Posteriormente, a constatação de sua possível generalização, levou, por proposta de Goetz, a que se a chamasse “esclerose sistêmica progressiva” e que ela entrasse no domínio da clínica interna.

## Classificação da Esclerodermia

### esquema

#### Esclerodermia:

##### 1. Localizada (cutânea):

- a) em placa (morféia)
- b) em faixa
- c) em gôta (white spot disease)

##### 2. Generalizada (visceral):

##### a) Esclerose Sistêmica Progressiva

- Esclerodactilia de Sellei
- Acroesclerose de O'Leary
- Esclerodermia genuína (lenta)
- Esclerodermia edematosa de Hardy (aguda)

##### b) Escleroedema de Buschke

#### Anatomia Patológica da ESP

As alterações anatomopatológicas da pele, no curso da ESP, são esquemáticamente:

- a) edema moderado;
- b) intensa proliferação fibroblástica;
- c) incremento da deposição de substância colágena;
- d) atrofia dos tecidos especializados da pele;
- e) perivascularite moderna e ocasional.

Os vasos sangüíneos apresentam um engrossamento obliterante da íntima.

Nos músculos, há proliferação do tecido conjuntivo e esclerose, com fragmentação e desorganização das fibras e moderada infiltração linfocitária interfibrilar. No miocárdio e pulmões predomina a fibrose, com desorganização grosseira da estrutura normal.

E nos rins, a exuberância do tecido intersticial imita as etapas terminais da nefroesclerose. Os glomérulos mostram engrossamento da membrana basal, de-

generação fibrinóide, alças "em fio de arame" e esclerose final.

#### Patogenia da ESP

A participação autoimunitária na ESP é incerta e as provas de que a doença é uma imunopatia são circunstanciais e fracas.

Há, sem dúvida, hipergamaglobulinemia e, ocasionalmente, se identificam autoanticorpos circulantes.

Assinalou-se a coexistência da ESP com a anemia hemolítica, com a doença de Sjögren, com o hipotireoidismo e com a tiroidite de Hashimoto.

A similitude clínica e as interconversões com o LED, constituem, para Mackay e Burnet, a prova, mais convincente, de que é uma imunopatia.

Para alguns o LED seria a forma aguda e grave e a ESP a variante crônica e benigna de uma mesma doença.

Bardowil e colaboradores incluem o LED e o ESP e também a dermatomiosite no "mesmo processo patológico comum, desencadeado por uma sensibilização frente a uma nucleoproteína intrínseca ou extrínseca.

Em suma, a tendência atual é aceitar a ESP como "doença autoimune" embora não se tenha ainda conseguido nenhuma prova ou argumento de peso.

#### Clínica da ESP

O quadro clínico da ESP é dominado sem dúvida pelas lesões cutâneas. É verdade que, em alguns casos, faltam tais lesões cutâneas e a esclerodermia é puramente visceral. Muitas vezes, esses casos são precedidos — até em alguns anos — "fenômeno de Raynaud".

Quando a localização cutânea existe e a ESP já está constituída como doença, o aspecto dos pacientes é inconfundível. A pele é seca, dura, lisa, sem rugas e brilhante. A coloração, de um modo geral, é amarelo-alaranjado, com áreas de hiper ou de hipopigmentação.

No rosto, os lábios são finos, a boca estreita (há dificuldade em abrir a boca), o nariz afilado. Não há jôgo fisionômico, expressões mutáveis. A face é uma máscara imóvel. Depois de certo tempo — variável segundo os casos — aparece a

atrofia. Então, os dedos se afinam e se imobilizam em flexão. Aparecem ulcerações tróficas, principalmente nas pernas (onde são confundidas com úlceras atônicas e varicosas) e na ponta dos dedos (confusão com a lepra), onde são seguidas de mutilações.

Também nas mucosas se vêm lesões semelhantes à cutâneas. Em sua totalidade, o doente está como que encarcerado numa couraça dura, com limitação dos movimentos ativos e passivos.

Dentre as localizações viscerais, convém destacar, além das cárdio-vasculares, o compromisso do esôfago e a esclerose pulmonar.

Em nossa estatística, a ESP foi encontrada numa proporção de 6,6% (1961 a 1965).

As manifestações cárdio-vasculares foram muito freqüentes. As localizações vasculares foram de 77%, enquanto que as cardíacas alcançaram somente os 11%.

#### A) Manifestações vasculares:

Na ESP, os distúrbios vasculares são:

- 1 — muito contraditórios
- 2 — intensos
- 3 — localizados ou generalizados
- 4 — precoces ou tardios
- 5 — fugazes ou persistentes

Um destaque especial para o “fenômeno de Raynaud”, que é o início quase constante da forma esclerodactil e é de incidência elevada, em fases ulteriores de esclerodermia genuína pura. Ele precede, muitas vezes, de anos, quaisquer outras manifestações da ESP.

Ligados às perturbações circulatórias, que não se acompanham de fenômenos vasoespásticos, observam-se (Ennio Barcellos Ferreira, 1961):

- 1 — telangiectasias
- 2 — úlceras crônicas dos membros inferiores
- 3 — manifestações purpúricas.

Borda (1957) atribue, também à gênese vascular, a existência de formações verrucosas, os transtornos relacionados com a esfera psíquica e as disendocrinias.

A freqüência da “esclerodermia re-

nal” é difícil de avaliar, embora sua incidência gire ao redor dos 75% (Piper e Helwig, 1955). A esclerose renal, habitualmente, é de escasso relevo no quadro clínico, mas, às vezes, a **hipertensão arterial** ou a insuficiência renal dominam a cena.

#### B) Manifestações cardíacas:

Junto com o pulmão e o esôfago, é o coração o órgão mais comumente afetado pela fibrose da doença esclerodérmica.

É indispensável, entretanto, fazer notar que não existe correlação entre a miocardiopatia histológica e as manifestações clínicas e laboratoriais. A fibrose, por sua localização e extensão pode não provocar perturbações funcionais. Cursa, então, a cardiopatia de Weiss — que verificamos em 11% dos casos — sem sintomatologia ostensiva.

Distinguem-se dois tipos de afecção cardíaca na ESP:

##### a) Cardiopatia esclerodérmica:

A cardiopatia esclerodérmica reveste aspectos clínicos diversos, conforme a sua localização. Assim é que se observam:

- 1 — pericardite seca ou com derrame. Esta última faz parte da chamada “esclerodermia edematosa”.
- 2 — fibrose miocárdica, que se traduz, particularmente, por transtornos do ritmo e que, raramente, leva à insuficiência cardíaca.
- 3 — localização endocárdica, com possível insuficiência mitral.

Michou e colaboradores (1960), descrevem ainda enfartes miocárdicos e trombos parietais.

A cardiopatia esclerodérmica pode ou não traduzir-se radiologicamente. A área cardíaca pode sofrer um aumento progressivo, adotar um aspecto triangular (Condos, 1960) ou globuloso, com saliência do cone pulmonar e restrição da pulsabilidade (Meszaros, 1958).

Escudero e M. C. Dewits (1958), ao analisarem as diferentes alterações eletrocardiográficas no curso da ESP, concluem que, de todos os mecanismos ca-

pazes de modificar o ECG, a fibrose miocárdica é o mais importante.

Em nossos casos, a frequência de eletrocardiogramas patológicos foi de 78%, sendo as alterações da repolarização ventricular as de maior incidência.

Em menor percentagem, encontramos sinais sugestivos de fibrose septal e do miocárdio auricular.

Com o "teste do cedilanide", verificamos, na maioria dos casos, encurtamento de QT e, redução de amplitude da onda T, que, às vezes se torna difesa ou negativa, e densível de ST. Estas modificações — Ennio Barcellos Ferreira, 1962 — as interpreta como índice de evolutividade e progressão da fibrose miocárdica.

#### b) Coração pulmonar crônico:

A hipertensão pulmonar crônica obedece a um duplo mecanismo — um funcional (vasoconstrição reflexa desencadeada pelo transtorno da difusão, causada pelo bloqueio alvéolo-capilar) e um outro orgânico (esclerose vascular). Tal hipertensão — como é clássico — repercute, então, sobre o coração direito, levando à aparição da cianose e do quadro congestivo característico da insuficiência ventricular direita (Uchlinger e Schoch — 1960).

### B — Dermatosite — D

A dermatosite é pouco freqüente — em nossa estatística só concorre com 0,9% dos casos de collagenoses — e sua incidência maior se situa na idade média da vida. É mais encontrada no sexo feminino, numa proporção de 2:1, em relação ao masculino.

Suas lesões costumam confinar-se à pele e aos músculos, sendo escassas as alterações viscerais. Por isso mesmo, alguns autores não a consideram como uma enfermidade geral e sistêmica.

Sua evolução pode ser aguda, subaguda ou crônica. Há certos casos que são gravíssimos e, até mesmo, culminantes, com poucos meses de evolução.

Um rasgo particular da D é que suscita interessantíssimas implicações imunológicas é a associação desta afecção

com as neoplasias — carcinomas, sarcomas e linfomas. Afirma-se que 15% dos casos de D são expoentes de câncer.

Quase sempre a D precede o aparecimento do processo neoplásico. Toda vez que fôr constatada a D em idade avançada, deve levar à suspeita da existência de um câncer. A extirpação do tumor — que quase sempre é pequeno — costuma ser seguida de melhora da D.

Outro aspecto interessante, no estudo desta afecção, é a sua identificação por alguns, com a "polimiosite". A polimiosite é uma doença crônica, "inflamatória", não supurada do músculo esquelético e sem lesões cutâneas.

Para Pearson e Rose, a dermatomiosite e a polimiosite são variantes de um mesmo processo patológico, cuja causa fundamental estaria ligada e dependente dos processos de hipersensibilidade e, até mesmo, das alterações autoimunitárias. As reações autoimunitárias estariam relacionadas com algum componente do músculo esquelético.

O aspecto anátomo-patológico mais significativo da D é a invasão linfóide dos músculos e da pele. As células linfóides, freqüentemente, se dispõem em focos perivasculares, perfeitamente bem delimitados — que se chamam linforragias. Observam-se, às vezes, centros germinativos, ainda que a infiltração seja difusa. Ao redor das glândulas e folículos pilosos da pele, se descobrem, também, infiltrados linfocitários.

Os músculos ostentam um acentuado edema e alterações degenerativas — perda da estriação, fragmentação das fibras, hialinização do sarcoplasma e fagocitose das fibras, em curso de degeneração. Em estadio final, o tecido muscular acaba sendo substituído por substância colágena densa.

Clinicamente, em nossa estatística, encontramos 50% de manifestações vasculares e 50% de manifestações cardíacas, no curso de nossos casos de D.

Borda e Strings (1955), ressaltando as alterações dos vasos periféricos na D, citam, como índice de transtornos vasculares, a verificação de petequias, sufusões, hematomas, metrorragias e hematurias.

As lesões cardíacas, na D, se localizam, principalmente, no miocárdio e se

manifestam, de modo predominante, por arritmias.

Entretanto, Concha e colaboradores (1962) encontraram pericardite com derrame em 22,2% de seus casos.

A insuficiência cardíaca é rara e, quando aparece, costuma ser causa de morte. É, portanto, como o acentua Graven (1958), uma exteriorização clínica do meu prognóstico.

### C — Calcínose Idiopática Universal — CIU

Raríssima, a calcínose idiopática universal não nos permitiu estudar as manifestações cárdio-vasculares. Em nosso único caso, não houve exteriorização clínica aparente. Só o exame capilarescópico evidenciou alterações dos capilares das falanges distais.

Na literatura, não se encontra mencionada a participação cardíaca (o que se justifica pela eletiva deposição calcárea nas partes moles das extremidades).

\*  
\* \*

### Enfarte do miocárdio

O enfarte do miocárdio clássico — por aterosclerose coronária — não é, certamente, uma “doença por autoagressão” (pelo menos, até agora, ninguém ainda assim o considerou). Por outro lado, há certos enfartes do miocárdio ligados e dependentes, de modificações autoimunitárias provocadas por “doenças autoagressivas” — muitas das mesênquimopatias, que acabamos de passar em revista, o atestam e assinalam.

Não são, entretanto, os enfartes do miocárdio, em si, que vão prender a nossa atenção. Muito mais interessantes, muito mais atuais e muito mais importantes, sob o ponto de vista clínico e prático são “os fenômenos autoimunitários post enfarte”.

Esses, sim, merecem um destaque particular e especial, pois explicam manifestações clínicas, até então, incompreensíveis e insolúveis.

A existência de uma “síndrome post enfarte miocárdico”, assinalada desde 1953, foi muito bem estudada por Dres-

sler, em 1959, numa primeira avaliação estatística desses casos. Depois, várias publicações de casos isolados permitiram precisar os limites nosológicos da síndrome e seus diferentes aspectos clínicos. E, finalmente, na atualidade, trabalhos imunológicos trouxeram argumentos em favor da origem e da natureza autoimune desta síndrome.

Em homenagem a quem primeiro a focou com precisão e a salientou como entidade clínica definida, a síndrome post enfarte miocárdico passou a ser chamada e conhecida como “síndrome de Dressler”.

Clínicamente, a síndrome de Dressler é uma síndrome inflamatória, que surge entre a 11.<sup>a</sup> e 12.<sup>a</sup> semanas após o enfarte.

São componentes da síndrome:

a) febre: quase sempre elevada, oscilando ao redor dos 39°;

b) dor torácica, do tipo de pontada, exarcebada com a inspiração, a tosse e os movimentos;

c) participação pericárdica: muito freqüente (78% dos casos, segundo Dressler) e do tipo seco, que se exterioriza pelo atrito pericárdico. Para se diferenciar do atrito, que acompanha, às vezes, o enfarte, ele deve ser ouvido tardiamente (11.<sup>a</sup> semana) e por muitos dias;

d) participação pleural: também muito freqüente (2/3 dos casos), de magnitude variável e, na maioria dos casos, bilateral. Ao contrário da pericardite, a pleurite é com derrame. Este, do tipo inflamatório, é serofibrinoso ou hemorrágico;

e) participação pulmonar: muito menos freqüente, sem dúvida, e representada por infiltrados de base, arredondados ou lineares. As vezes, a participação pulmonar é marcada pelo aparecimento de hemoptise;

f) participação das articulações: são freqüentes as artralgias e, até mesmo as artrites. Em particular, destacamos a periartrose escápulo-humeral;

g) participação biológica: leucocitose de 10.000 a 20.000, com predominância dos polinucleares e um certo grau de eosinofilia.



Um caráter importante da síndrome de Dressler é a tendência marcante para as recaídas. Repetem-se os ataques, durante 1 a 2 anos, variáveis em número e em tempo, de um caso para outro.

O prognóstico é, geralmente, benigno.

O diagnóstico diferencial tem que ser feito com:

- a) uma extensão em reprise de trombose coronária e do enfarte;
- b) o enfarte do pulmão;
- c) a insuficiência cardíaca com cardiomegalia;
- d) pleuro-pericardite viral.

É de se fazer notar, com destaque, a influência benéfica dos corticoesteróides sobre a evolução da síndrome de Dressler.

Sua analogia com a síndrome post-pericardectomia, levou à hipótese de uma reação, por mecanismo imuno-alérgico. A evidenciação de autoanticorpos antimiocárdicos (às vezes, em títulos elevados) constituiu-se numa confirmação — pelo menos inicial — da existência de fenômenos autoimunitários. (Ehrenfeld, 1961 — Maggi, 1964 — Van der Geld, 1964).

Parece que antígenos teciduais miocárdicos, liberados pela necrose, desencadeiam, em indivíduos predispostos, a aparição de autoanticorpos, cujos efeitos não aparecem senão em favor de uma hiperreatividade do tecido.

A teoria da seleção clonal explica, talvez melhor que qualquer outra o aparecimento de tais autoanticorpos, consecutivos à necrose miocárdica do enfarte.

A síndrome postenfarte é devida à reatividade específica das “clonas proibidas” de células imunocompetentes ou de seus anticorpos, com um componente miocárdico.

Basta a mais leve descaracterização molecular, para que o organismo deixe de reconhecer o que é seu. A modificação estrutural seria, no caso do enfarte, de origem endógena necrótica.

O mesmo modo de encarar a “síndrome postpericardectomia” e a “síndrome postcomissurotomia” constitui, hoje em dia, a tendência da maioria dos autores. A similitude clínica identifica tô-

das essas síndromes sob o ponto de vista patogênica, considerando-se como expressão autoimunitária, por formação de autoanticorpos consecutivos à alteração e destruição tecidual.

\*  
\* \*

### Glomérulonefrites

Não é fácil analisar o aspecto imunológico das glomérulonefrites.

Ele ainda é tão movediço e suas bases tão pouco sólidas que é difícil sintetizar o importante e o indispensável. Antes de mais nada, se assinale e se estabeleça que de acordo com Mackay e Burnet, com a denominação de “glomérulonefrite”, se delimita um grupo de doenças de índole e cronicidade diversas, cuja vinculação está num fator comum: **a alteração imunológica.**

O ponto de partida, então, que devemos considerar como fixado, é o de que a “glomérulonefrite” é uma doença imunológica.

Duas possibilidades — estabelece tal premissa — têm que ser consideradas e comprovadas:

a) a glomérulonefrite é uma **doença por hipersensibilidade alérgica** — seu aparecimento é o resultado de uma interação — no seio do glomérulo — dos anticorpos circulantes com um **antígeno, totalmente estranho ao rim.**

b) a glomérulonefrite é uma **doença autômune** — consequência de uma reatividade específica das “clonas proibidas” de células imunocompetentes (ou de seus anticorpos) com um componente dos glomérulos, isto é, **do próprio rim.**

Poucas doenças têm tido tantas e tão revolucionárias classificações, baseadas em critérios os mais diversos — clínicos, anatomopatológicos, funcionais, anatomoclínicos, etc.

Desde logo, saliente-se que é muito pequena, muito escassa, a correlação entre os rasgos clínicos, mais salientes, e os aspectos histológicos dos diversos tipos ou fases da enfermidade.

De Bright (1827 a 1840) — com seus dois tipos clássicos de nefropatia: a aguda, postescarlatinosa e a crônica, com sua albuminúria edema e uremia — pas-

samos pela identificação da “nefroze lipóidica” (1905), como expressão da degeneração tubular e chegamos a Volhard e Fahr (1914), com seus três tipos de nefropatia médica: a inflamatória (glomérulonefrite), a degenerativa (nefroze tubular) e a vascular (nefroesclerose).

É preciso não esquecer que os trabalhos da escola francesa, com Widal, Castaigne, Froment, etc., que fundamentavam suas classificações essencialmente nas perturbações funcionais e expressões clínicas.

Em 1942 — numa volta impressionante às idéias de Bright — Ellis classificou as nefrites em dois grandes tipos clínicos:

- 1 — o tipo I — correspondente à glomérulonefrite aguda hemorrágica com evolução habitual para cura.
- 2 — o tipo II — com início insidioso, de aspecto nefrótico e progressão para a insuficiência renal.

Mais adiante, graças sobretudo à biópsia renal e de acôrdo com os conceitos de Bell e Allen, se encaram dois tipos morfológicos de glomérulonefrite — a proliferativa e a membranosa.

O tipo proliferativo se caracterizou pelo aumento do número das células epiteliais, do mesangio e endoteliais, no interior do glomérulo.

O tipo membranoso teve, na alteração da membrana basal glomerular, a sua lesão fundamental.

a) A glomérulonefrite aguda hemorrágica — tipo I — tem íntimas relações com a infecção estreptocócica da faringe e um curso, habitualmente, auto-limitado. Um fato importante a assinalar é que a nefrite não começa nem durante, nem imediatamente após a infecção estreptocócica. Seu início se faz de 7 a 30 dias depois quando já desapareceram tôdas as manifestações da infecção faríngea.

O comêço da nefrite é marcado por uma elevação abrupta do título das antiestreptolisinas e dos anticorpos antiestreptocócicos, com especificidade de tipo (os estreptococos são os hemolíticos do

grupo A, quase sempre os de tipo 12 e mais raramente, os do tipo 4, 18, 25 e 49).

As lesões histológicas são exsudativas, proliferativas e, às vezes, necróticas. Nos casos insólitos de curso progressivo, a lesão glomerular é, essencialmente, de caráter proliferativo, com aspecto de “meia lua” e as modificações da membrana basal são imperceptíveis.

b) A glomérulonefrite membranosa — tipo II — não está na dependência de uma infecção estreptocócica manifesta. Seu início é paulatino, manifestando-se por albuminúria e edema. A cura, sobretudo em adultos, é pouco comum. Não se observa elevação do título de anticorpos antiestreptocócicos.

A lesão histológica capital é um engrossamento de caráter difuso — às vezes, focal e eosinófilo — da membrana basal dos capilares glomerulares. Em certos casos, às modificações da membrana basal se soma uma proliferação das células endoteliais. Daí a distinção em “tipo membranoso difuso” e “tipo membranoso proliferativo”.

As lesões, em sua progressão, provocam a obliteração dos capilares do glomérulo, a pseudo lobulação do nível glomerular e, finalmente, a gloméruloesclerose.

A patogenia da glomérulonefrite, na atualidade, é dominada pela noção e pelo conceito de “autoimunidade”.

A grande maioria dos autores considera, hoje em dia, a glomérulonefrite como uma “doença por autoagressão”.

Se, na verdade, nem tudo está explicado com a teoria da autoimunidade, só essa autoagressão é capaz de fazer compreender muitas das facetas clínicas e evolutivas das glomérulonefrites.

Por outro lado, aceita a glomérulonefrite como “doença autoimune”, somos levados a admitir o critério unicista de Allen de que “todos os tipos de glomérulonefrite são matizes distintos de uma resposta a vários estímulos. Relaciona-se assim a glomérulonefrite aguda hemorrágica com a glomérulonefrite membranosa”.

Os achados de glomérulonefrite humana, que evocam uma alteração imunológica, são representados:

- a) pelas baixas do complemento sérico;

- b) pela presença de anticorpos circulantes anti-rim;
- c) pela união das gamaglobulinas à membrana basal glomerular.

Os baixos níveis do complemento evocam, sem dúvida, uma imunopatia. Mas, tal eventualidade é compatível como resposta imunitária, tanto frente a um antígeno intrínseco como a um extrínseco.

A presença de anticorpos circulantes anti-rim sugerem uma reação agressora autoimune. Mas, tais anticorpos não são sempre demonstráveis e se depara com a dificuldade de decidir se os autoanticorpos organoespecíficos são a causa ou o resultado da agressão ao órgão.

Os estudos com anticorpos marcados dão grande base em favor do protagonismo da imunopatia na nefrite. Mas, aqui também, não permite distinguir entre o depósito de antígeno extrínseco ou intrínseco nos complexos antígeno-anticorpo do glomérulo.

Em suma, os estudos sobre a nefrite humana são tão compatíveis com uma base alérgica, como uma base autoimune. E, até mesmo, não seria de admirar que cada um desses mecanismos atuasse conforme as circunstâncias.

Os mecanismos de raiz imunopatológica a considerar são a agressão, produto da reação antígeno-anticorpo-hipersensibilidade — ou a emergência de clonas proibidas, que reagem especificamente com os glomérulos — autoimunidade.

Na hipersensibilidade, a lesão glomerular é secundária à reação antígeno-anticorpo ao nível dos capilares glomerulares. O antígeno não tem nem mantém relações específicas com o rim em si mesmo. A reação seria consecutiva à fusão do antígeno e do anticorpo com as estruturas glomerulares ou dependeria do depósito no rim de complexos antígeno-anticorpos, préformados na circulação.

Opostamente, na autoimunidade, a glomerulonefrite é o produto da reação específica das células proibidas imuno-competentes ou de seus anticorpos frente a um constituinte glomerular.

A erupção de tais "clonas proibidas" deve ser o resultado da ruptura local do controle homeostático, como consequência da infecção bacteriana — para o tipo

agudo hemorrágico post-estreptocócico — de uma área muito importante, de tecido linfóide (faringe).

Com esta concepção, revaloriza-se o papel de infecção focal, de tanto prestígio no começo do século. E é até possível que a remoção do foco infeccioso restaure o controle da homeostasia sobre as "clonas proibidas" com, talvez, o retrocesso autoimune.

Para a glomerulonefrite membranososa, a maioria dos autores admite a natureza alérgica. Entretanto, a origem do antígeno pode ser intrínseca e, então, o anticorpo passaria, realmente, a ser um autoanticorpo, possível produto de uma "clona proibida". A participação de um autoantígeno seria compatível com a continuidade e o caráter progressivo do processo patológico.

Em conclusão, a tendência atual é a de considerar a glomerulonefrite — em qualquer de seus tipos — como uma "doença por autoagressão".

### **Clínica da glomerulonefrite**

É claro e evidente, dentro do espírito deste trabalho, que vamos, unicamente, focar as manifestações cardiovasculars da glomerulonefrite. Analisaremos as manifestações cárdio-vasculares das formas agudas e das formas crônicas da glomerulonefrite.

#### **a) Manifestações cárdio-vasculares da glomerulonefrite aguda hemorrágica**

A tríade sistêmica clássica da nefrite aguda se acha integrada pelo edema pela hematúria e pela hipertensão arterial.

A hipertensão arterial é, segundo os autores, um pouco menos freqüente que o edema. Entretanto, é quase certo que o índice de freqüência deve aumentar se forem realizadas, diariamente, determinações da pressão, pela manhã e à tarde, desde os primeiros dias de início do processo. Mais ainda, a comparação com a pressão anterior do paciente, seguramente, mostrará elevações insuspeitadas.

A elevação tensional é tanto da máxima como da mínima, com variações diárias para ambas.

A hipertensão se apresenta, às vezes, como o sintoma inicial da anefropatia. Outras vezes, ela aparece depois de outras manifestações e, também em certos casos, pode êle exteriorizar-se tardiamente.

De um modo geral, a elevação tensional é proporcional à gravidade do conjunto do quadro clínico. Em certos casos, porém, apesar da gravidade geral, a hipertensão pode faltar.

Costuma a hipertensão persistir mais que o edema e menos que a hematuria.

O mecanismo da hipertensão não está ainda totalmente esclarecido, mas está vinculado, sem dúvida, à isquemia renal. É, certamente, uma típica hipertensão nefrôgena.

A circulação periférica pode estar afetada por vasoconstrição — responsável em parte pela palidez — e, às vezes, por capilarite difusa, com manifestações purpúricas.

As alterações oculares de origem vascular — de caráter transitório — são devidas à vasoconstrição. Esta vasoconstrição provoca uma retinite angiopástica aguda, hiperemia moderada, borramento da pupila e pequenas hemorragias. Excepcionalmente, é possível o aparecimento de uma retinopatia hipertensiva maligna.

O coração aumenta de tamanho, principalmente por hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo. Quase sempre, tal aumento é secundário à hipertensão, guardando com ela estreita relação.

As vezes, o aumento do coração se verifica com pressão normal. É então, atribuído a um aumento da volemia ou a uma lesão miocárdica associada.

A insuficiência cardíaca se observa com certa frequência. Ela é, principalmente, do tipo ventricular esquerdo, com dispnéia paroxística, isto é, a asma cardíaca e o edema agudo do pulmão.

Em menor número de casos, a insuficiência cardíaca chega ao tipo congestivo, global.

Quase sempre, há taquicardia, principalmente em crianças. Entretanto, em certos casos, a frequência cardíaca pode ser normal e, até mesmo, lenta.

O eletrocardiograma revela alterações de T — achatadas ou invertidas —

e de ST — desnivelado. As modificações de P e QRS são muito menos significativas.

#### b) Manifestações cárdio-vasculares da glomerulonefrite crônica-membranosa

A exteriorização clínica da nefrite crônica é, extremamente variada, oscilando, de forma ampla, desde a falta total de manifestações clínicas — fase latente — até a integração completa dos três componentes:

- 1 — o componente nefrítico — com hematuria e hipertensão;
- 2 — o componente nefrótico — com edema, hipoproteïnemia e albuminúria;
- 3 — o componente funcional — com insuficiência renal e/ou uremia.

Na maioria dos casos, o quadro clínico é uma combinação variada de manifestações dos três componentes. As vezes, durante toda a evolução, falta um ou outro. O que nunca falta, porém, é a uremia como término fatal (salvo uma complicação ou intercorrência ocasional).

A hipertensão arterial constitui uma das manifestações mais comuns da nefrite. Ela não falta nunca, pelo menos em algum momento da evolução. Pode aparecer precocemente e ser mesmo a manifestação inicial e isolada, durante um certo tempo (início oligosintomático). Pode ser verificada, somente, depois de algum tempo de evolução, numa nefrite já diagnosticada. E, finalmente, pode ser constatado, tardiamente, em fase evolutiva adiantada.

De qualquer forma — precoce, intermédia ou tardia — ela é tanto mais frequente, quando mais avançada a doença. alcança, com facilidade, níveis elevados e pode ser permanente (fixa ou oscilante) ou intermitente, normalizando-se, por exemplo, durante a evolução da síndrome nefrótica, para ressurgir na fase terminal.

Evolue, às vezes, como uma hipertensão comum, mas pode também adquirir a forma e a evolução de uma hipertensão

malígna, que leva à encéfalopatia hipertensiva.

É, sem dúvida, uma hipertensão nefrôgena.

As artérias periféricas podem sofrer alterações arterioescleróticas evidentes, tornando-se duras e tortuosas. Em pacientes jovens, entretanto, elas costumam conservar-se normais.

As alterações das paredes vasculares, somadas à hipertensão, podem determinar o aparecimento de hemorragias: apistaxis, hemorragias conjuntivais ou retinianas — as mais comuns — ou do ouvido interno, do rim (hematúrias) ou do tractus respiratório (hemoptises) — mais raras.

A pericardite é uma complicação clássica do período terminal da uremia, constituindo um sinal de mau prognóstico.

As alterações cardíacas estão, logicamente, dependentes da hipertensão. Assim, a hipertrofia e a dilatação cardíaca, principalmente do ventrículo esquerdo, são as conseqüências naturais e inelutáveis da elevação da pressão. A insuficiência cardíaca, também particularmente esquerda, é o resultado da sobrecarga constante, a que é submetido o coração.

A dispnéia de esforço e também a noturna (asma cardíaca e edema agudo do pulmão) são manifestações frequentes e, até mesmo, muitas vezes, precoces da participação cardíaca.

Desdobramento da 2.<sup>a</sup> bulha, extrasístolia, ritmo de galope, são observados como exteriorização da repercussão da hipertensão sobre o coração.

Alterações coronárias coroam as manifestações cardíacas e os pacientes se queixam de dor retroesternal, como exteriorização da angina de peito, da síndrome intermédia e do enfarte do miocárdio.

### Vasculite alérgica

A existência da vasculite alérgica é aceita sem contestação. O que se tenta, na atualidade, é incluir tal vasculite no grupo das “doenças por autoagressão”.

Admitindo o mecanismo de hipersensibilidade alérgica, a exposição ao antígeno, extrínseco apropriado, dá lugar à “sensibilização” do endotélio vascular

por anticorpos semelhantes à reagina. A agressão consoma-se, então, quando o antígeno, posteriormente, volta a entrar em contato com as células sensibilizadas.

Aceitando — como parece ser — a reação autoimune como responsável pela vasculite temos de imaginar tal reação mediatizada por autoanticorpos circulantes ou por células imunocompetentes, que reagem com um componente da parede vascular.

Sabe-se que, em imunopatias humanas e experimentais diversas, há uma lesão vascular, responsável por muitas das manifestações clínicas e patológicas. É o que se observa, por exemplo, no LED e PAN, no homem. E é também o que se verifica nas respostas de hipersensibilidade, frente às proteínas estranhas, nos animais de experimentação.

No homem, sabe-se que há “vasculopatias imunológicas primárias”. Clinicamente, tais vasculopatias primárias são reconhecidas e identificadas como a “poliarterite nodosa”, como a “vasculite alérgica” e como a “doença de Schönlein-Henoch ou púrpura vascular”. Desde logo assinala-se que a linha limítrofe entre essas entidades não é muito precisa.

Por isso, alguns autores, pela similitude anátomo-patológica e clínica, consideram as três afecções como variantes de um mesmo processo mórbido.

Mais interessante ainda é a identificação da “trombo-angeíte obliterante ou doença de Léo Burger”, como uma forma clínica da vasculite alérgica. De resto, a história da “trombo-angeíte obliterante” é estranha e digna de reflexão.

Considerada como entidade clínica, nitidamente individualista, gozou de grande prestígio e difusão. Hoje, é rotundamente negada por muitos autores, que aceitam, simplesmente, como uma etapa evolutiva da arterioesclerose ou a integram no grupo da vasculite alérgica.

Experiências várias estão sendo realizadas, principalmente por Dorin Ischlonsky e colaboradores, visando através de reflexos condicionados, em especial a atividade reflexa temporal, chegar a resultados mais úteis, mais precisos e mais práticos.

De qualquer forma, é uma concepção — a da “disritmia nervosa” — cheia de interesse e, até mesmo, fascinante. É

um novo enfoque da aterogenese que merece ser mais conhecido. Ele desloca, por inteiro, o conceito alimentar da aterosclerose, e transporta-o a um plano completamente diferente e pleno de possibilidades.

Além da concepção clássica — alimentar — e a da "disritmia nervosa", recentemente tem surgido novos conceitos e novos enfoques sobre a aterogenese, que lhe dão uma outra feição e a tornam realmente fascinante.

Queremos nos referir à influência que, no aparecimento e no desenvolvimento da aterosclerose, alguns autores atribuem à **enzimologia** e à **imunologia**.

1.º) Diversos pesquisadores — e de renome, sem dúvida — como Zemlenji, Loeven, Robert, Avrameas, Delaunay, Walton e outros — mostraram o papel dos enzimas do tipo da elastase, e suas relações com a aterosclerose.

A divergência, às vezes, observada entre os diversos autores se explica pelas diferenças na preparação das composições enzimáticas.

Essas enzimas — elastomucase e elastolipoproteínase — são capazes de hidrolisar os depósitos de ateroma, em artérias humanas, e de agir sobre o metabolismo do tecido vascular. O mecanismo de ataque à parede vascular, mais que às elastases circulantes (cuja presença ninguém demonstrou), depende das catepsinas presentes nos leucócitos.

Para Delaunay, em muitos tecidos, principalmente no aórtico, existem enzimas, que não são verdadeiras elastases e nem sequer a elas são comparáveis, mas que podem, em certas condições, intervir no sentido do bem ou do mal.

Quanto à lipoproteína lipase — que existe em quase todos os tecidos, com exceção, talvez dos músculos — o importante é fixar se há alguma relação entre as modificações de sua atividade e a aterosclerose. Gerö conseguiu demonstrar que certos mucopolissacarídeos da parede arterial diminuem a atividade lipolítica. E Zemlenyi mostrou que tal atividade lipolítica da parede arterial é grande nos animais resistentes à aterosclerose e, pelo contrário, quase nula nos animais sensíveis à aterosclerose. O hipotireoidismo diminui também a atividade lipolítica.

A influência favorável da heparina sobre a evolução da aterosclerose humana — ela pode liberar a elastolipoproteínase lipase é, segundo Gerö, impossível ou quase impossível de ser verificada ou controlada.

Em síntese, três pontos merecem destaque:

- a) o da elastase;
- b) o da epuração pelas lipoproteínas lipases, circulando o sangue;
- c) certos aspectos do metabolismo da parede vascular.

Qual destes fatores é o mais importante? Impossível uma resposta certa e decisiva, no momento atual.

Talvez os três tenham influência na genese da aterosclerose e, talvez, ainda, tudo se resuma numa questão de equilíbrio.

A imunologia na aterosclerose é, praticamente, novidade recente. É, ainda, muito difícil de abordar, pelas dificuldades que apresenta e pela discordância dos resultados. É, entretanto, um estudo pleno de interesse e de possibilidades, que — quem sabe — seja capaz de solucionar o problema da aterogenese em particular e da aterosclerose em geral.

Dallochio e colaboradores (1967) apresentaram um interessante trabalho sobre "Essai de Prévention de l'athérosclérose expérimentale par immunisation à l'aide de lipoprotéines humaines d'athéroscléroux", do qual extrairemos os conceitos e conclusões fundamentais e reproduziremos algumas figuras ilustrativas (figs. pags. 227 e 228).

Utilizaram os autores três grupos de coelhos, assim distribuídos:

1.º grupo: coelhos, previamente imunizados por lipoproteínas de indivíduos clinicamente ateroscleróticos, são submetidos a um regime aterogênico (pó de colesterol) durante muitas semanas. Ao mesmo tempo, foram continuadas as injeções semanais de antígeno B-lipoproteínas.

2.º grupo: coelhos, imunizados nas mesmas condições do grupo anterior, recebem uma alimentação normal, sem colesterol.

**3.º grupo:** coelhos, não imunizados, são alimentados com dieta rica em colesterol.

Da observação destes três grupos de coelhos, concluem os autores:

a) a imunização por antígeno-lipoproteínas não modifica a taxa dos diferentes constituintes plasmáticos — colesterol, lipídios betalipoproteínas, protídios etc. — dos coelhos com alimentação normal.

b) na ausência de imunização prévia, a hiperbetalipoproteinemia, por considerável que seja —, induzida pelo regime com colesterol — não se acompanha nunca de anticorpos antibetalipoproteínas circulantes.

c) os animais imunizados apresentam, no fim da experiência, lesões arteriais menos extensas que as dos animais não imunizados.

d) o efeito protetor da imunização não é, entretanto, convincente, tanto biológica como anatomicamente.

Acreditam Dallachio e colaboradores que aumentando o título de anticorpos, antes do início do regime aterogênico, pode-se obter uma proteção mais eficaz da parede arterial.

Também Robert e colaboradores, investigaram as "Propriétés immunochimiques de l'élastine" destacando sua "importance dans l'athéromatose".

Depois de descrever as propriedades imunoquímicas da elastina, propõem os autores uma interpretação sobre o mecanismo de formação e desenvolvimento da ateromatose pela qual se inclui a aterosclerose no quadro das doenças autoimunitárias.

A elastina é uma proteína insolúvel, por excelência, excluída da circulação no animal adulto normal.

Um processo de degradação lenta e contínua — por enzimas proteolíticas — poderia libertar na circulação quantidades apreciáveis de "elastina solúvel", suficientes para provocar uma sensibilização do animal. As células imunocompetentes não tendo nunca encontrado "elastina", não a reconheceriam como "própria". Seria ela considerada como "estranha" o que levaria à produção de an-

ticorpos. E tais anticorpos não se fixariam somente sobre estes peptídios de elastina solúvel, mas também sobre as fibras elásticas intactas. Os pontos de erosão da parede arterial poderiam mesmo constituir lugares de localizações preferenciais.

Robert e colaboradores assim admitem e explicam o papel dos anticorpos anti-elastina, no desenvolvimento da lesão vascular (fig. 1 — pág. 235).

a) o tecido elástico atacado, no curso de um processo inflamatório, pelas cathepsinas dos leucócitos, sofreria uma degradação localizada e liberaria peptídios solúveis.

b) estes peptídios solúveis levariam à formação de anticorpos anti-elastina.

c) tais anticorpos se fixariam no lugar lesado e também, em outros pontos.

d) o complexo antígeno-anticorpo contribuiria para entreter e fazer progredir a lesão (por fixação do complemento por ativação dos enzimas líticos, dos lisossomos, etc.).

e) a natureza hidrófoba das fibras elásticas, as tornaria, em seguida, aptas à fixação dos lipídios.

E, assim Robert e colaboradores nos dão uma hipótese de trabalho e dados experimentais, que os levam a incluir a aterosclerose no grupo das doenças por autoagressão.

É sem dúvida, um aspecto novo, uma maneira diferente de encarar a aterosclerose. Nada ainda de firmemente positivo, mas que se apresenta fascinante e que nos dará, talvez, a chave do mecanismo produtor da aterosclerose.

As manifestações clínicas da "vasculite alérgica", claramente, são variáveis, pelo menos em seu conjunto e em sua combinação. Dependem, fundamentalmente da localização da vasculite, isto é, do ponto sede dos fenômenos imunitários ou autoimunitários.

De um modo geral se observam: púrpura, febre artralgiás, edema, perda de peso pleurisia e pneumonite, glomerulite, eritema nodoso, urticária mialgiás e eosinofilia.

A esclerose da íntima e as trombozes podem determinar lesões isquêmicas. As lesões são de "necrose fibrinosa", de tô-



das as túnicas da parede vascular. Por isso, pelas lesões necróticas, é que Zeek (1953), denominou a doença de "angeíte necrotizante".

A "púrpura vascular de Schönlein-Henoch" — variante clínica, como o dissemos, da vasculite alérgica, é doença própria das crianças. Púrpura cutânea, artrite, dor abdominal e nefrite, são as suas principais manifestações clínicas.

Para Gairdner, a alteração, responsável desses sintomas, é uma vasculite aguda, com a púrpura como um fenômeno secundário.

A nefrite aparece em cerca de 50% dos casos e é de curso rapidamente progressivo e fatal. Trata-se de uma nefrite proliferativa, com formação de meias-luas. As vezes, porém, a nefrite é do tipo focal e, em certos casos, ainda se manifesta como uma síndrome nefrótica.

Em suma, a vasculite é uma imunopatía, com grandes probabilidades de ser "uma doença do autoagressão".

\*  
\* \*

### Tratamento das doenças por autoagressão

Em poucas palavras se reúne e se condensa o tratamento das "doenças por autoagressão": o uso correto e científico, com os corticoesteróides.

De acôrdo com Mackay e Burnett, na autalidade, o tratamento das imunopatías se fundamenta no manejo sagaz dos corticoesteróides, unido ao alívio empírico dos "sintomas, à medida que eles aparecem".

Quando se pensa e se fala em tratamento das "doenças autoimunes", não podemos e não devemos esquecer a sua natureza persistente e autoperpetuada. Assim sendo, a prevenção, a cura ou a simples supressão dos sintomas da doença, têm que considerar — pelo menos teoricamente — os seguintes elementos:

- 1.º — evitar a formação ou a liberação na circulação dos autoantígenos específicos;
- 2.º — prevenir a aparição das "clonas proibidas", mediante o fortalecimento da homeosta-

sia ou eliminando, eficazmente, as "clonas proibidas" já hospedadas;

- 3.º — interferir no próprio processo patogênico de reação entre o autoantígeno, no órgão ou célula de choque, e o autoanticorpo ou células imuno-competente.

### 1.º — Prevenção da doença autoimune

A prevenção da doença consiste em evitar ou, pelo menos, tentar evitar a formação ou a circulação dos autoantígenos.

O valor das medidas indicadas — processos médicos ou cirúrgicos — é muito limitado.

A eliminação dos autoantígenos só é aplicável, quando a reação autoimune se circunscreve a um órgão ou tecido, que não é indispensável à manutenção da vida — como por exemplo, a glândula tireóide e os testículos.

No caso da tireoidite, a melhor maneira de evitar a formação dos autoantígenos é instituir um tratamento com tiroxina, a fim de suprimir a elaboração do hormônio tireostimulante da hipófise. desta forma, mingua a síntese da tiroglobulina e do antígeno microsômico nas células dos acini, com atenuação consecutiva da intensidade da reação autoimune no seio da glândula.

Também, na febre reumática, se faz a prevenção dos fenômenos autoimunitários com o tratamento profilático da infecção estreptocócica dos tecidos linfóides da faringe, por meio da penicilina. Igualmente, a remoção cirúrgica dos focos sépticos tem aqui sua indicação.

### 2.º — Supressão ou eliminação das células protagonistas da doença autoimune

Para conseguir a supressão dos tecidos formadores de anticorpos, utilizam-se:

- a) os corticoesteróides;
- b) as radiações ionizantes (raios X e isótopos radioativos);
- c) a cirurgia (por exemplo — esplenectomia);



d) as drogas citostáticas.

### 3.º — Interferência com os efeitos da reação antígeno-anticorpo

Para interferir no próprio processo patogênico de reação entre o antígeno (nos órgãos ou células de choque) e o anticorpo (ou célula imunocompetente) empregam-se:

- a) os corticoesteróides, que avultam por sua eficiência e utilidade;
- b) os salicilatos;
- c) os antihistamínicos;
- d) os antipalúdicos de síntese.

\*  
\* \*

Temos, assim, esboçado a terapêutica preventiva e combativa das “doenças por autoagressão”.

Mais uma vez, destacamos a importância clínica e prática dos corticoesteróides.

Suprimem estes hormônios suprarrenais, eficazmente, o dano tecidual resultante da reação antígeno-anticorpo. E tanto faz que o antígeno seja extrínseco — alergia — como intrínseco — autoimunidade. Mas, é preciso destacar uma diferença importante, que se verifica nas duas situações aludidas — alergia e autoimunidade. Enquanto a relação com os antígenos externos costuma ser intermitente, o contato com os auto-antígenos internos é contínuo. Daí se deduz a necessidade de manter, de forma permanente, a terapêutica supressiva.

Não se deve supor que os corticoesteróides são agentes “curativos” ou que eles erradiquem, necessariamente as “clonas proibidas”, responsáveis pela reatividade autoimune.

Com frequência, as imunopatias progridem, apesar do controle sintomático, aparentemente efetivo.

Por outro lado, se conhece a tendência do processo patológico de “escapar” ao controle supressivo dos corticoesteróides.

Com a terapêutica corticoesteróide, se persegue e se procura alcançar dois objetivos básicos fundamentais:

a) o controle das crises agudas, malignas, de certas imunopatias — como o LED. Aqui, o uso dos corticoesteróides é urgente e único — é a medida salvadora.

b) o rompimento do círculo vicioso, que se autoperpetua, com o fim de permitir que o organismo elimine, pela recuperação da homeostase, as “clonas proibidas”. É uma terapêutica a longo prazo, que reprime, somente, na maior parte dos casos, a enfermidade e que não impede a recrudescência do mal, tão logo se suspenda o tratamento. As vezes, entretanto, se consegue uma remissão permanente, que permite a cessação da terapêutica corticóide e que concede a afirmação de “cura clínica”.

\*  
\* \*

O que acabamos de expor, corresponde ao tratamento geral das “doenças por autoagressão”.

É a base, o fundamento da terapêutica das imunopatias em geral. É claro e lógico, porém, que tal conduta terapêutica tem que ser completada com as medidas clássicas de acordo com as circunstâncias particulares de cada um dos tipos de imunopatia, com a localização preferencial neste ou naquele órgão, com as lesões e a síndrome clínica que ela determina.

Assim, por exemplo, a insuficiência cardíaca — seja ela provocada pela FR, pelo LED ou qualquer outra doença autoimune — exige ao lado da corticoterapia, a terapêutica clássica da insuficiência do órgãos da circulação.

Neste particular, queremos salientar que, já de há muito, utilizamos os corticoesteróides como complemento do tratamento de toda e qualquer insuficiência cardíaca, conforme trabalho apresentado no “VI Congresso Argentino de Cardiologia — Mar del Plata — 1965”.

E, desta forma, em todas as síndromes cárdio-vasculares provocadas pela autoagressão, não se exclui o tratamento clássico — clínico ou cirúrgico — de cada uma delas.

\*  
\* \*

E, assim, chegamos ao fim desse longo, mas sem dúvida, incompleto trabalho. Tentamos focar as "doenças cardíovasculares por autoagressão" naquilo que nos pareceu mais importante e mais interessante. Certo que muita coisa ficou de fora, mas um assunto, como este, não controvertido ainda, não é possível abarcá-lo inteiramente.

A verdade é que a imunopatologia torna-se, cada vez mais, importante e que, sem dúvida, tem contribuído para o esclarecimento de muitos estados mórbidos.

E a Medicina continua fiel na sua busca, paciente, eterna e infinita, para benefício do homem e da humanidade.

### BIBLIOGRAFIA

1. BARCELLOS FERREIRA, A. — alterações pulmonares nas colagenoses. — Rev. Med. de Córdoba, Argentina — 48:169-206, 1960.
2. BARCELLOS FERREIRA, E. & BARCELLOS FERREIRA, A. — Manifestaciones cardiovasculares en las colagenosis. — Prensa Medica Argentina. — Vol. 52 — n.º 40 — 29 Outubro 1965 — pág. 2582.
3. BARCELLOS FERREIRA, E. — Aspectos clínicos do LED. — Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — 1965.
4. BARCELLOS FERREIRA, E. — Manifestaciones musculo esqueléticas en las colagenosis. — Prensa Medica Argentina — Vol. 53 — n.º 56 — 1.º Julio 1965.
5. CABRERA, M.R. — Mecanismo de autoagressão em patologia — An. Med. Sevilha, 3:279, 1964.
6. CLARC, C. & RAHARISSON — Syndrome de Dressler — La Presse Médicale. — 74 — n.º 19 — 16 Avril 1966 — pág. 965.
7. COOMBS, G. — Clinica Immunologica. — Salvat Editores S. A. — 1965.
8. DONIACK, O. & REITT, I. — Autoimmunidad y tiroidopatias — Documenta Geigy, 4-1966.
9. ESTOMAGO Y AUTOIMMUNIDAD — Artigo sem assinatura em Documenta Geigy — 4-1966.
10. FONGI, E. G.; FUSTINONI, O. & ROSPIDI, P. C. — Tratado de Patologia Interna — I — Lopez Libreros Editores, Buenos Aires, 1960.
11. GLYNN, L. E. — Puede producir lesiones un estado autoinmunitario? — Documenta Geigy, 4-1966.
12. GROSS — Poliarterite crônica evolutiva — Folia Reumatológica — n.º 11 — 1966.
13. HARRISON & COL. — Medicina Interna — Editôra Guanabara — Rio de Janeiro, 1960.
14. IMMUNOLOGIA DE LA INFECCIÓN — Discussão por LINDNER (Hamburgo), FAVEZ (Lousanne) e MIESCHER (New York) — Documenta Geigy, 1967.
15. KOURILSKY, R. — Autoimmunidad — Documenta Geigy, 4-1966.
16. LA PRESSE MÉDICALE — 74 — n.º 19 — 16 Avril 1966 — Editorial — Signification des autoanticorps en pathologie: maladies por autoanticorps et maladies avec autoanticorps — pág. 963.
17. MACKAY & BURNETT — Enfermidades por autoimunidade — Editorial Noguer S. A. — Barcelona, Madrid, 1965.
18. MIESCHER, P. A. — Autoimmunidad y lupus eritematoso disseminado. — Documenta Geigy, 4-1966.
19. MILLER, J. F. A. P. — El timo en la autoinmunidad. — Documenta Geigy, 4-1966.
20. PASQUALINI, R. — Medicina Interna — I — Inter Medica Editorial — Buenos Aires, 1964.
21. SCHUBOTE, H. — Sangre y enfermedades autoinmunitarias — Documenta Geigy, 4-1966.
22. TOLEDO, J. A. — Autoagressão — JBM (Jornal Brasileiro de Medicina) — Vol. XI — n.º 4 — Outubro de 1966 — pág. 311.
23. VALLERY-RADOT, P.; HAMBURGER; CONTE & LHERMITE — Patologia Medica I. — Vernon Española — Lopez Libreros Editores — Buenos Aires, 1966.
24. VOISIN, G. A. — El fenomeno de autoimmunización — Prensa Universitaria. — transcrição de Med. et Hyg., 630:169, 1964 — Lopez Editores, n.º 163, Diciembre 12 de 1966.